FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 N°

THÈSE

213

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

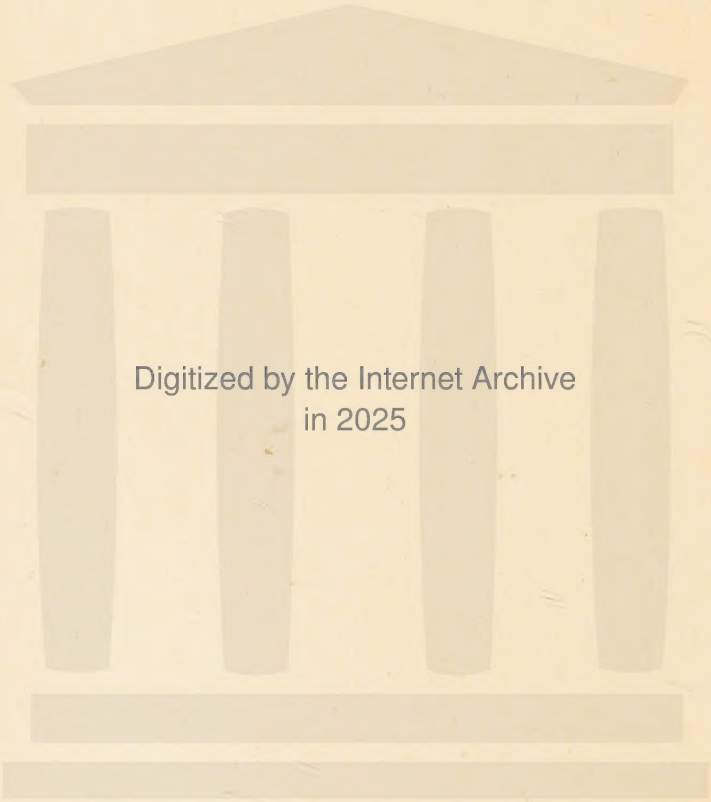
André-Henri-Louis HAMMEL

né à Paris le 9 Mai 1894

Contribution à l'Étude Physiologique et Clinique du D-Camphre Sulfonate de Diéthylènediamine

Président : M. DESGREZ, Professeur

Editions et Imprimeries "Je Sers"
132, Route de Clamart
Issy-les-Moulineaux


Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/contributionletu0024vari_e1t7

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

André-Henri-Louis HAMMEL

né à Paris le 9 Mai 1894

Contribution à l'Étude Physiologique et Clinique du D-Camphre Sulfonate de Diéthylènediamine

Président : M. DESGREZ, Professeur

Editions et Imprimeries "Je Sers"
132, Route de Clamart
Issy-les-Moulineaux

LE DOYEN . . . M. ROGER.

I. – PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. – AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiâtrie.
BINET	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
CASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.	
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiâtrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (F.)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT. (Pasteur) —	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. – AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE
pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.

MM.	
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

74191

IV. – AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE, A TITRE PERMANENT.

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	
DEBRE	
DUVOIR	
FIESSINGER	
LAIGNEL-LAVASTINE ...	
LERI	
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
BASSET	

MM.	
CHEVASSU	Clinique chirurgicale. (suite)
HEITZ-BOYER...	
MATHIEU	
MOCQUOT	
PROUST	
SCHWARTZ	
LE LORIER	clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL ...	
METZGER	

V. – CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME,

A MES ENFANTS,

AUX MIENS.

A la mémoire du PASTEUR MIGOT, docteur en Médecine, dont la vie d'abnégation a inspiré mon effort,
et de tous ceux qui ont essayé de conformer leur vie à la volonté d'amour de Jésus-Christ.

> « Il envoya ses douze disciples prêcher le Royaume de Dieu et guérir les malades. »
> « Ils partirent; ils allèrent de villages en villages, annonçant la bonne nouvelle et opérant partout des guérisons. »
> (Luc 9 : 2, 6).

A MES AMIS DU FOYER DE L'AME,

ceux qui ont compris et ceux qui n'ont pas compris.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

M. le Professeur F. LEJARS,

M. le Professeur CHAUFFARD,

M. le Docteur P. LE NOIR,

M. le Docteur PH. PAGNIEZ,

M. le Docteur EDM. LESNÉ,

M. le Professeur agrégé M. METZGER,

M. le Professeur H. CLAUDE,

M. le Docteur BRODIN,

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR LOUIS FOURNIER,

hommage de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE RÉGNIER,

directeur du Laboratoire des recherches physiologiques à la Pharmacie centrale de France,

hommage de ma respectueuse et amicale reconnaissance, en souvenir des heures où il a bien voulu m'accueillir dans l'intimité de ses recherches.

A Monsieur Henri Gillet,
en reconnaissance de l'accueil qu'il nous a réservé dans ses laboratoires.

A Monsieur le Docteur Brechot,
qui nous a bienveillamment accueilli dans son service de Trousseau pour poursuivre nos recherches.

A Monsieur le Professeur Lapicque,
professeur de Physiologie à la Faculté des Sciences, membre de l'Académie de Médecine.

A Monsieur et Madame les Docteurs A. et B. Chauchard,
directeurs d'Etudes à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes,
en reconnaissance de l'accueil qu'ils nous ont réservé dans leurs laboratoires.

A Mademoiselle le Docteur Marie-Louise Vouaux,
hommage respectueux et reconnaissant.

A Monsieur le Docteur Gontran Leo,
chirurgien de l'Hôpital de Trouville,

A Monsieur le Docteur Fernand Monod,
chirurgien de la Maison de Santé des Diaconesses de Reuilly,

A Monsieur le Docteur F. Bonnet-Roy,
chef de clinique à la Faculté de Médecine,

ce modeste hommage d'une reconnaissance fidèle.

A mes amis les Docteurs Luce Dantin, Germaine Casalis, Alice Willm, André Castelbon, Jacques Bas, Bernard Casalis, Jean Huet, Albert Engelhardt.

A Waddington, mon camarade de sillon.

Aux amis bien chers qui m'ont aidé de leur affection et de leurs prières.

Chapitre 3. — *Le D. camphre sulfonate de diéthylènediamine.*

Chapitre 4. — *Toxicité.*

Chapitre 5. — *Action sur l'excitabilité du système neuro musculaire.*

Chapitre 6. — *Action sur la température.*

Chapitre 7. — *Action sur la respiration.*

Chapitre 8. — *Action sur la circulation.*

Chapitre 9. — *Observations physiologiques.*

Chapitre 10. — *Observations cliniques.*

Chapitre 11. — *Indications et posologie.*

Conclusion.

Bibliographie.

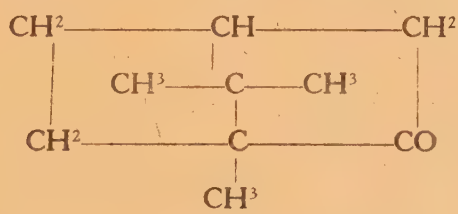
CHAPITRE PREMIER

Généralités

En dehors des notions que donne le Codex et du travail d'ensemble auquel s'est livré Desesquelle dans le *Bulletin médical* de 1923, les notions que nous possédons sur le camphre sont répandues ça et là dans les traités pharmacologiques et thérapeutiques et dans de très nombreux articles. Ces notions diffèrent assez souvent dans le détail, surtout en ce qui concerne les constantes physiques.

On sait que le camphre est la partie cristallisable d'une essence secrétée par des glandes unicellulaires répandues dans toutes les parties (feuilles, tiges, racines) du *cinnamonum camphora* (lauracées), arbre répandu dans les îles du Japon et dans la Chine Centrale.

Sa formule chimique brute, $C^{10}H^{16}O$, possède une fonction cétonique qui apparaît dans la formule développée



et dont le rôle physiologique semble important.

Ses caractères généraux sont bien connus : cette substance se présente dans le commerce sous forme de gâteaux volumineux, incolores, cristallins, translucides, parcourus de fissures nombreuses, mous, élastiques, friables, difficiles à pulvériser si on ne les humecte au préalable d'alcool. Son odeur est forte et caractéristique, pénétrante, agréable; sa saveur est aromatique, âcre, laissant une sensation de fraîcheur (selon Richaud, Desesquelle) ou de chaleur (selon Arnozan).

Sa densité est voisine de celle de l'eau (0,992 à 10°). Volatil dès la température ordinaire, il fond à 175° et bout à 240°. Comme les corps émettant des vapeurs à la température ordinaire, il passerait à l'état colloïdal en présence de l'eau, en abandonnant des particules ultra microscopiques; l'eau camphrée ne serait donc pas une véritable

solution, ce qui expliquerait les grandes différences entre les coefficients de solubilité donnés par les différents auteurs (1 pour 840 parties d'eau froide : Desesquelle; 1 pour 1.300 : Richaud). Il est très soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone, le chloroforme, la benzine, l'acide acétique, le tétrachlorure de carbone, les huiles grasses et les huiles volatiles. Il offre la particularité d'abaisser le point de fusion d'un certain nombre de corps : chloral, menthol, antipyrine, les phénols. Sa solution alcoolique dissout d'autant plus de térébenthine qu'elle est plus fortement camphrée. Inflammable, le camphre brûle à la surface de l'eau. Introduit dans l'organisme, il s'élimine sous forme de dérivés glycuroniques.

On connaît trois camphres extraits du *C. Camphora :* un droit, un gauche, un racémique. Ces trois camphres coexistent à l'état brut à côté d'un certain nombre d'autres corps signalés par Grelot : acétaldéhyde, pinène droit, phellandrène, dipentène, cadenène, fenchène, azulène, cinéol, citronellol, terpinéol, eugénol, safrol. Ces impuretés disparaissent par raffinage.

Le camphre droit est le seul couramment employé, ayant été reconnu le moins toxique. Son indice polarimétrique est, dans l'alcool absolu en solution au $1/10^{e}$: $\alpha_D = + 43°,0$.

Il existe également, depuis plusieurs années, des camphres synthétiques, souvent additionnés de camphène, de bornéol et d'un isomère du camphre, l'isofenchone. Les camphres synthétiques, destinés, par leurs dérivés à remplacer le camphre en thérapeutique, sortent du cadre de cette étude.

Propriétés physiologiques. — Le camphre provoque sur l'épiderme une irritation locale, non caustique. Sur le derme, et sur les muqueuses, au contraire, son action irritante peut aller jusqu'à l'ulcération. Cette propriété ulcérante serait, pour Desesquelle, la raison de la plus grande toxicité du produit chez l'homme, lorsqu'il est introduit par la voie digestive. Le tissu cellulaire sous-cutané semble beaucoup plus tolérant. De même le muscle.

Le camphre a une action nettement tonique sur le muscle cardiaque et cette action cardio-tonique doit être rapportée, selon Lippens, à la fonction cétone qu'il renferme.

Le camphre est depuis longtemps connu comme un excitant du système nerveux central. Son action paralysante, à doses toxiques, employée sur les organismes inférieurs, lui a fait sa réputation d'antiseptique.

Son action sur les sécrétions est assez peu définie. On l'emploie comme anidrotique et pour tarir la sécrétion lactée. Il est encore employé comme anaphrodisiaque.

A doses faibles, il détermine chez l'homme de la lassitude et de la prostration intellectuelle. (Trousseau, Alexander.)

A doses élevées, au contraire, il produit une excitation psychique, véritable ivresse camphorique, bientôt suivie de stupeur puis d'accidents convulsifs et paralytiques. Cette action convulsivante n'est pourtant pas mentionnée de façon constante dans les relations d'intoxications mortelles par le camphre, tandis que la torpeur et la paralysie (motrice, puis sensorielle), ne manquent jamais. Les expériences à doses mortelles que nous avons faites sur l'animal confirment ce schéma, quelle que soit la nature du solvant.

C'est surtout à doses moyennes (0 gr., 50 à 1 gr.) que le camphre augmente l'énergie cardiaque et l'amplitude des mouvements respiratoires.

L'action du camphre est de courte durée, en raison de la rapidité de son élimination. Le seuil de son action est d'autant plus précoce que le solvant est plus diffusible.

Introduit dans l'organisme, le camphre s'élimine par la voie sudorale, par la muqueuse pulmonaire et surtout par les reins sous forme de dérivés glycuroniques réduisant la liqueur cupro-potassique.

Sa toxicité est plus grande chez les animaux à température constante que chez les animaux à température variable. Elle est chez les premiers, d'environ 1 gr. 50 par kilo d'animal; chez les seconds, de 3 grammes et plus. (Ces chiffres s'entendent uniquement pour le camphre droit.) Les convulsions ne s'observent de façon constante que chez les animaux à sang chaud. La paralysie flasque terminale est commune à l'intoxication des uns et des autres.

Indications thérapeutiques et cliniques. — Après avoir été considéré comme peu toxique ou même comme inoffensif, le camphre a connu une période de défaveur qu'une utilisation plus rationnelle a progressivement fait disparaître. Aujourd'hui, on l'administre à des doses ne dépassant que rarement 1 gramme par jour. L'usage courant recommande des doses de 0 gr., 10 à 0 gr., 50 en injections hypodermiques. Certains auteurs, en fractionnant les doses, ont administré 4 grammes et plus par jour.

Le camphre a été utilisé avec succès dans le traitement de la *tuberculose pulmonaire*, pour combattre l'affaiblissement et la cachexie. Les doses pratiquées débutent, en général, à 0 gr., 10 et s'élèvent jusqu'à 1 gramme par jour. Les injections sont pratiquées quotidiennement pendant trois, quatre et même six mois. Certains auteurs fractionnent les doses et n'administrent que 0 gr., 25 à la fois, jusqu'à concurrence de 1 gramme par jour. D'autres ne pratiquent l'injection qu'un jour sur deux. Les résultats les plus constants sont : suppression des insomnies prolongées, diminution des sueurs nocturnes, augmentation de l'appétit et du poids; la température fléchit dans certains cas.

Le camphre est utilisé systématiquement comme toni-cardiaque et anti-infectieux dans le traitement de la *pneumonie*. Certains auteurs ont systématiquement pratiqué des doses élevées : Seibert = 4 gr., 80 en vingt-quatre heures par fractions de 1 gr., 20; Oppenheim et Crépin = 3 à 4 grammes. On note une stimulation générale de l'organisme; les malades sont moins affaissés, moins prostrés; il y a diminution de la dyspnée, les mouvements respiratoires sont plus amples, moins rapides. Pour Oppenheim et Crépin, il y a, en même temps qu'un relèvement de la pression artérielle, une diminution de la fréquence du pouls et, souvent, une chute appréciable de température. Ils notent aussi une augmentation de la diurèse.

Chez les nourrissons atteints d'*intoxication alimentaire* et condamnés à la « cure de la faim » et à l'eau, Wurtz a pratiqué toutes les trois heures des injections de 0,5 à 1 cmc, atteignant dans un cas cinquante-neuf injections en dix jours.

Nous ne mentionnons que pour mémoire la méthode de Glimm dans le traitement des *péritonites* et que Pfannenstiel et Hoehne préconisaient à titre préventif la veille des opérations abdominales graves. Le camphre était utilisé en solution huileuse à 1 %, mais certains auteurs pratiquaient un « vernissage péritonéal » avec une solution huileuse à 10 % pour boucher les voies lymphatiques et arrêter ainsi les résorptions microbiennes et toxiques.

Dans les *infections chirurgicales ou* dans le *shock post-opératoire*, Baudet de Toulouse a injecté par voie sous-cutanée jusqu'à 100 cmc d'huile camphrée à 10 % par vingt-quatre heures, soit 10 grammes de camphre. Janowski, employant une solution huileuse à 25 %. a atteint de 2 gr., 5 à 5 grammes en l'espace d'une heure ou deux, sans accidents.

Le camphre agit surtout comme *toni-cardiaque* d'urgence. Il relève le pouls, la tension artérielle (Desesquelle) et fait disparaître les signes de stase pulmonaire. Pour obtenir cet effet dans les cas désespérés, Van den Velden, cité par Desesquelle, n'a pas hésité à injecter l'huile camphrée dans le myocarde et a obtenu par cette voie un tiers de succès absolument inespérés, se maintenant quelques heures. Heitz-Boyer, Gautrelet, Sézary et Le Moignic, Costantini et Vigot ont pratiqué des injections intra-veineuses d'huile camphrée sans accidents. Cette dernière voie est cependant loin d'être sans dangers. On connaît le cas dramatique rapporté par Leuret à la Société des Chirurgiens de Paris en 1922 : on injectait 3 cmc d'huile camphrée dans une veine du bras droit d'une malade, opérée trois jours avant d'un cancer du sein; dès les premières gouttes, la femme s'écrie : « J'étouffe, je meurs »; et, avant qu'on ait eu le temps de retirer l'aiguille, la face et les yeux se convulsaient et la malade mourait d'embolie.

Pourtant, dans les *formes asphyxiques de la grippe de* 1918, Loeper et Fumouze ont obtenu vingt guérisons sur trente-huit cas traités par des injections intra-veineuses quotidiennes de 2 cmc d'huile camphrée à 10 %. Ils poussaient l'injection lentement et avec précaution. Ils ont noté une sédation des phénomènes nerveux, une euphorie remarquable, la tension artérielle se relevait, le pouls se ralentissait; il y avait amélioration de la cyanose. L'action sur la température s'est révélée inconstante.

Contre-indications. — A la suite des travaux de Happich on contre-indique le camphre aux individus en état d'inanition (affamés, aliénés carcinomateux), aux intoxiqués par l'oxyde de carbone ou par privation d'oxygène, dans les affections du cœur non compensées, dans les pneumonies doubles, l'éclampsie, les septicémies graves, et en général, lorsque l'hématose est défectueuse. Nous reviendrons sur ces contre-indications dans la partie de notre étude consacrée à la toxicité.

On recommande aussi l'abstention chez les diabétiques, les épileptiques, les tétaniques, les intoxiqués par l'hydrate de chloral. Son emploi doit être surveillé chez les cœurs irritables et dans les anémies prononcées.

Enfin, on recommande de ne pas employer le camphre en solutions concentrées sur les plaies et les muqueuses.

CHAPITRE II

Emploi du camphre en ses différents solvants

§ 1. — Avantages et inconvénients

La propriété qu'a le camphre de se dissoudre facilement et en quantités appréciables dans l'huile a été très vite utilisée par la thérapeutique. Sous forme d'huile camphrée ou d'huile éthéro-camphrée, on l'administre en injections sous-cutanées et en injections intra-musculaires. Pendant la guerre, on a préconisé l'emploi par voie intraveineuse pour obtenir un résultat plus rapide, mais on a vu plus haut quels accidents dramatiques peuvent accompagner cette méthode; elle est pratiquement abandonnée.

L'action du camphre en solution huileuse est assez rapide et son efficacité reconnue. La tolérance de l'organisme est grande et permet la prolongation d'un traitement sur un même sujet sans accidents.

Cependant, l'huile, comme solvant, comporte un certain nombre d'inconvénients :

a) *viscosité*, qui ralentit et complique parfois l'injection;

b) *lenteur de l'élimination du dépôt huileux;*

c) *abcès aseptiques*, assez fréquemment signalés par les cliniciens;

d) *nodosités* dures et douloureuses, fréquentes chez les enfants;

e) notons aussi la très grande difficulté à emprunter la voie intraveineuse, à cause des accidents mortels à craindre.

De plus, la lenteur de résorption du véhicule huileux n'a pas même l'avantage d'échelonner l'action du camphre sur l'organisme. Les travaux de Binet ont montré que l'injection massive intra-musculaire d'huile camphrée est suivie d'une élimination rapide du camphre. Cette élimination est à peu près complète au bout de vingt-quatre heures. Quant au dépôt huileux, il peut persister des semaines avant d'être résorbé par l'organisme. « La quantité de camphre absorbée, écrit Mouzon, et le rythme de la résorption, restent entiè-

rement inconnus, si bien que la posologie de l'huile camphrée reste sujette à des différences d'appréciation d'une amplitude inquiétante. »

Ces diverses objections ont conduit les cliniciens à rechercher un solvant du camphre qui permît une injection indolore, rapide et sans conséquences funestes, si l'on emprunte la voie la plus rapide.

On a pensé tout d'abord à utiliser l'eau, malgré la faible quantité de camphre qui s'y peut dissoudre. Leo de Bonn a obtenu des résultats remarquables dans le traitement des pneumonies en utilisant un sérum camphré à 1 0/00. Cependant l'utilisation de ce sérum restait assez restreinte, les doses nécessaires à l'action thérapeutique nécessitant l'emploi de quantités importantes de sérum pour atteindre la dose utile de camphre à employer.

Schule a pensé à l'éther camphré et a injecté des doses, par voie intra-veineuse, variant de 0 gr., 10 à 0 gr., 20 dissout dans 1/4 ou 1/2 cmc d'éther sulfurique. La douleur acromiale ressentie aussitôt par le patient, puis la sensation subite de feu passant par tout son corps, n'ont pas particulièrement recommandé cette méthode. Il est intéressant de noter que le sujet n'éprouvait aucune sensation douloureuse si l'on injectait par la même voie de l'éther sulfurique seul.

Il restait donc à trouver, à défaut de solvant idéal du camphre, un sel de camphre soluble dans l'eau dont les propriétés se rapprocheraient le plus possible de celles du camphre lui-même et dont la solution permettrait un emploi plus pratique, éliminant l'éventualité des abcès aseptiques et des nodosités et pouvant, le cas échéant, emprunter la voie intra-veineuse sans danger pour le malade.

§ 2. — Des " Camphres solubles "

Les « camphres solubles » sont constitués par deux sortes de composés :

1° par des dérivés du camphre (produits d'oxydation ou dérivés de substitution) ;

2° par des isomères du camphre.

1° *Dérivés du camphre.* — A. — Le *camphorate de soude*, dérivant du camphre par oxydation et par suite, présentant une transformation profonde de la molécule du camphre. Ce produit est considéré comme dépourvu de l'action physiologique du camphre.

B. — Le *campho-carboxylate de soude*, résultant de la substitution d'un groupe CO^2H à un atome d'hydrogène dans la molécule du camphre, n'a pas donné les résultats qu'on attendait de sa

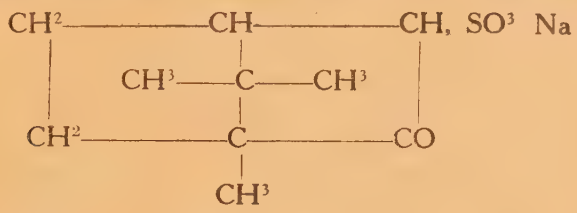
faible acidité. Le produit est d'ailleurs peu stable en sa solution aqueuse et cristallise assez rapidement, même en ampoules fermées.

C. — Le *D-camphre-sulfonate de soude.*

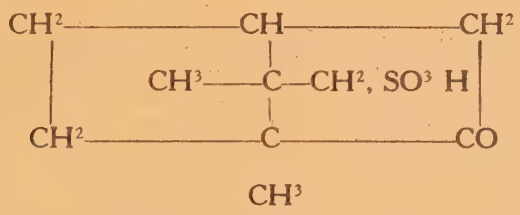
D. — Le *D-camphre-sulfonate de diéthylènediamine* (pipérazine).

Ces deux dérivés résultent de la substitution d'un groupe sulfonique SO^3H à un atome d'hydrogène dans la molécule du camphre, mais cette substitution est faite à deux positions différentes :

Le D-camphre-sulfonate de soude correspond à la formule :



Le D-camphre-sulfonate de diéthylénediamine correspond à l'acide sulfonique suivant :



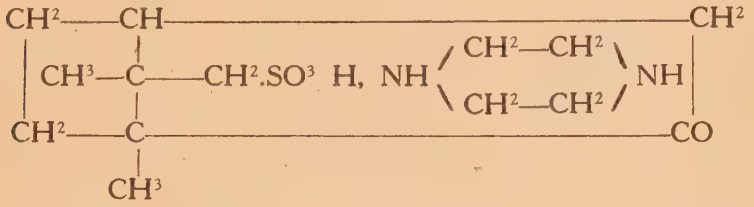
Isomères du camphre. — Mentionnons succinctement l'héxétone, liqueur d'odeur caractéristique, difficilement soluble dans l'eau, soluble dans une solution à 10 % de salicylate de soude.

Mentionnons aussi pour mémoire les dérivés amidés de la pyridine carbonique diéthylamide-pyridine-B-carbonique ou coramine), et certaines combinaisons polyméthylées azotées (pentaméthylènetétrazol ou cardiazol, par exemple), dont les propriétés biologiques sont analogues à celles du camphre et ont été l'objet d'études nombreuses ces dernières années.

CHAPITRE III

Le D-camphre sulfonate de diéthylènediamine

Le D-camphre sulfonate de diéthylènediamine (pipérazine) correspond à la formule :



Ce corps se présente sous la forme d'une poudre blanche, légèrement onctueuse. Sa densité est de 1,42 à + 15°. Quand on le chauffe, il se décompose vers 200° sans fondre. Après évaporation de sa solution aqueuse, il se dissout dans 8,2 parties d'eau froide. Il est dextrogyre. Mesuré à + 15°, sur une solution aqueuse contenant 10 grammes de produit pour 100 grammes de soluté, son pouvoir spécifique est de $\alpha_D = + 62°40'$.

La solution à 14 % équivaut à une solution de 10 % de camphre en l'un de ses solvants. Un cmc correspond donc pratiquement à 0 gr., 10 de camphre. Diluée au 1/5e dans du Ringer, cette solution est pratiquement isotonique; sa conductivité électrique s'établit entre 43,5 et 44 (Ringer = 45). La résistance de la boîte est constante. Le pH, recherché par la méthode colorimétrique, est de 6,8.

C'est ce produit que nous étudions.

Il a été fabriqué par les Laboratoires de la Pharmacie Centrale de France et par les Laboratoires Delalande.

CHAPITRE IV

Toxicité

On sait que, par ordre de toxicité croissante, se placent d'abord le camphre droit, puis le camphre racémique, puis le camphre gauche. Cette toxicité augmente si l'on passe de l'animal à température variable à l'animal à température constante.

La dose toxique de camphre droit pour une grenouille est d'environ 3 grammes par kilo d'animal. Pour les rats, cette dose tomberait à un gramme par kilo d'animal. (E.-W. Grove.)

Carnot et Mme Cairis, après avoir recherché sur les cobayes la toxicité du camphre droit suivant les différents solvants et les différentes voies d'introduction (digestive, sous-cutanée, péritonéale), ont établi que le camphre, en solution huileuse, introduit par la voie sous-cutanée, était toxique aux environs de 1 gr. 50 par kilo d'animal.

Nous sommes parti de cette toxicité limite. Nous avons en effet constaté que les cobayes qui recevaient en injections sous-cutanées une quantité de camphre correspondant à 1 gr., 50 par kilo d'animal, soit sous forme d'huile camphrée à 10 %, soit sous forme d'huile éthéro-camphrée à 10 % de camphre et 10 % d'éther, soit sous forme d'alcool camphré à 10 %, présentaient des phénomènes d'intoxication identiques et rapidement mortels.

Nous avons injecté des quantités équivalentes de D-camphre sulfonate de diéthylènediamine à six cobayes : trois sont morts en présentant les mêmes phénomènes d'intoxication; trois ont survécu.

Nous avons procédé de la façon suivante : tout d'abord, nous inspirant de la technique de Carnot et Mme Cairis, nous avons pratiqué l'injection par la voie sous-cutanée dorsale. La contention de l'animal était réalisée par un aide. Aussitôt l'injection faite, une pince hémostatique était placée sur le lieu d'entrée et l'animal était laissé en liberté dans le laboratoire. A la suite de l'insuccès opératoire relaté dans l'observation n° 3, nous avons pratiqué des injections sous-cutanées abdominales, l'animal maintenu en position dorsale sur la table à contention pour cobaye; l'injection faite, nous avons remplacé la pince hémostatique par une goutte de collodion; l'animal n'était détaché qu'après dessication complète du collodion. De plus,

au lieu de laisser errer le cobaye dans le laboratoire, nous le replacions dans sa cage, devant sa nourriture. Toutes ces injections ont été pratiquées avec aiguilles passées à la flamme; épilation et nettoyage préalable du lieu d'injection à l'alcool à 90°.

Aussitôt après l'injection, on note fréquemment une émission d'urine, des grincements de dents; puis, très vite, s'installe un tremblement convulsif ou même des convulsions d'emblée. Ce phénomène apparaît vers la dixième minute. Les convulsions sont toniques, puis cloniques, mais la tonicité est peu apparente et ressemble plus à de l'immobilité qu'à du raidissement. Tantôt le cobaye est jeté sur le flanc et les secousses des membres sont accompagnées de secousses diaphragmatiques, semblables à un hoquet; tantôt l'animal se dresse sur son train de derrière en prenant l'attitude d'un kangourou, se frotte convulsivement le nez avec ses pattes antérieures puis est brusquement rejeté sur le dos par une secousse plus violente, tandis que ses quatre membres fauchent le sol avec de grands mouvements cloniques; tantôt encore, il y a paralysie du train postérieur qui n'empêche pas toujours l'animal de se déplacer, mais rend sa démarche pénible; quelquefois, il ne peut que tourner autour de son train postérieur.

On note à ce moment (de quinze à trente minutes après le début de l'expérience) une chute de température très nette que nous étudions dans un chapitre à part. Chez certains animaux, elle atteint 2°, 3° et même 3°,5 dans le premier quart d'heure. Elle peut abaisser la température centrale de 38° à 31° en moins d'une heure. En général, cette chute de température est uniforme.

A la période des convulsions violentes succède une période de tremblements convulsifs assez semblables à des crises épileptiques subintrantes : l'animal est couché sur le côté, de plus en plus faible, le poil hérissé, l'œil grand ouvert et fixe. Le moindre bruit (chute d'un objet, manipulation d'appareils) ou un souffle léger déclanche une série de convulsions qui durent parfois plus d'une minute. A cette période, l'animal, mis en cage devant sa nourriture, ne cherche même pas à en prendre. Il ne réagit pas davantage aux sommations. La paralysie du train postérieur s'accentue, devient progressivement totale, avec perte de la réflectivité. La température rectale est inférieure à 31°. L'animal peut mourir à ce moment d'une syncope ou au contraire rester inerte pendant plusieurs heures avant de mourir en complète résolution musculaire.

Avec l'alcool camphré, nous avons noté une démarche ébrieuse avec paralysie des pattes postérieures cinq minutes après l'injection. Cette paralysie s'est maintenue pendant une heure, puis la mobilité des pattes postérieures a repris, mais pour céder bientôt devant la paralysie camphorique.

Avec le D-camphre sulfonate de diéthylènediamine, nous n'avons pas obtenu des résultats toxiques aussi concordants : nous classons nos expériences suivant les produits injectés et suivant les fabrications en camphres A ou A' et camphres B ou B'. Ces produits sont chimiquement et physiquement identiques. Les camphres A et A' sortent du même laboratoire, les camphres B et B' sont originaires d'un autre laboratoire. Les produits A' et B étaient de fabrication récente, les produits A et B' de fabrication plus ancienne.

Avec le camphre A, les animaux n'ont pas présenté d'accidents toxiques. La chute de température n'a pas été supérieure à un degré dans la première demi-heure. Très vite, la température est remontée au-dessus de la normale pour atteindre son maximum vers la septième heure; à ce moment, elle était d'environ 1° supérieure à la température rectale prise au début de l'expérience. Dans un cas, cette température s'est élevée jusqu'à 2°,5 au-dessus de la température initiale, vingt-quatre heures après le début de l'expérience; mais le fait peut être imputable à la formation d'une escarre cutanée qui devait apparaître le quatrième jour autour du lieu d'injection. Ces animaux ont été maintenus en observation pendant un mois, sans qu'ils présentent aucun trouble; ils ont donc parfaitement supporté une dose qui aurait été toxique avec le camphre en solution huileuse, éthéro-huileuse ou alcoolique.

Les animaux qui ont reçu la même dose de camphre B (et le cobaye n° 1, injecté de camphre A'), sont au contraire morts rapidement et ont présenté tous les signes d'intoxication par le camphre avec, cependant, des secousses convulsives moins amples et moins violentes que celles que nous avons constatées chez les animaux injectés d'huile camphrée ou éthéro-camphrée.

Avec le camphre B', nous avons eu avec le cobaye n° 11 la même absence de phénomènes toxiques qu'avec les cobayes n° 4 et n° 6 injectés avec du camphre A : même chute initiale de température, même relèvement de la température vers la quarante-cinquième minute, survie de l'animal, formation d'une escarre cutanée.

VOIR TABLEAUX

Les tableaux ci-dessous résument les résultats obtenus :

TABLEAU N° I

ANIMAUX AYANT SUCCOMBÉ A L'EPREUVE DE TOXICITÉ

Cobaye	Poids	Produit inj.	Quantité	Apparition des convulsions	ph. paralyt.	Perte de la réflectivité	Mort
N° 1	970 gr.	Camphre A	14 cmc. 0	1 h. 23'	5 h. 08'	7 h. 15'	7 h. 35'
N° 2	625 gr.	Alc. camphré	9 cmc. 4	30'	8'	25'	entre 2 h. 30 et 4 h. 30'
N° 5	410 gr.	H. Eth. camph.	6 cmc. 25	10'	5'	pas noté	8 h. 30'
N° 7	490 gr.	H. camphrée	7 cmc. 6	10'	25'	1 h. 20'	entre 2 h. 30 et 4 h. 30'
N° 8	440 gr.	Camphre B	6 cmc. 6	30'	1 h. 05'	pas noté	entre 3 h. 20' et 5 h. 20'
N° 10	800 gr.	Camphre B	12 cmc. 0	10'	45'	50'	1 heure

A l'exception du cobaye n° 1, les convulsions sont apparues au cours de la première demi-heure; les phénomènes paralytiques s'échelonnent au cours de la première heure. Les solvants semblent jouer un rôle accélérateur dans les cas 2 et 5. La perte de la réflectivité est plus difficilement appréciable.

TABLEAU N° II

ANIMAUX AYANT SURVÉCU A L'ÉPREUVE DE TOXICITÉ

Cobaye	Poids	Produit injecté	Quantité	Observations	Fin de l'observation
N° 3	870 gr.	H. camphrée	13 cmc. 25	L'huile s'échappe en nappe par l'orifice d'entrée.	22e jour.
N° 4	500 gr.	Camphre A	7 cmc. 5	Rien de particulier.	22e jour.
N° 6	750 gr.	Camphre A	11 cmc. 25	Convulsions légères et transitoires aussitôt après l'injection.	31e jour.
N° 9	460 gr.	Camphosulfonate de Na	11 cmc. 50	Convulsions vers la 25e minute correspondant à la température de 34°8 et 35°3.	29e jour.
N° 11	510 gr.	Camphre B	7 cmc. 75	Convulsions vers la 15e minute.	50e jour.

CHAPITRE V

Action sur l'excitabilité neuro-musculaire

Nos recherches ont eu simplement pour but de déterminer comment se comporte l'excitabilité d'un système neuro-musculaire en présence de D-camphre sulfonate de diéthylènediamine et à partir de quelles doses ce produit amène une modification de cette excitabilité. Dans ce dessein, nous avons employé la méthode de recherche de la chronaxie introduite en physiologie par Lapicque. Nous avons recherché la chronaxie par la méthode des condensateurs. Guidés dans cette recherche par l'inlassable bienveillance des D[rs] A. et B. Chauchard, au Laboratoire de Physiologie de la Sorbonne, nous tenons à leur dire ici toute notre reconnaissance.

Voici comment nous avons procédé :

Après avoir injecté sous le péritoine d'une grenouille une dose massive de D-C. S de diéth. (2 cmc. à 14 %) nous avons vérifié l'action paralysante rapide du produit. (Injection à 3 h. 10; à 3 h. 45, l'animal mis sur le dos ne se retourne pas; à 4 h. 45, aspect flasque; pincée, la grenouille ne saute pas; le pincement de la patte amène le retrait et le réflexe oculo-palpébral est conservé; à 5 h. 10, la réflectivité a disparu). A 5 h. 30, on isole un gastro-cnémien et un sciatique disséqué jusqu'aux racines lombaires et l'on excite le nerf au moyen d'un courant faradique. On obtient :
Rh = 1,7 Cw = 0,017 Rh = 1,3 Cw = 0,029 Rh = 1,3
Cw = 0,029 Rh = 1,3.

La préparation est plongée en solution normale (14 %) à 5 h. 45. A 6 heures, il y a réponse à l'excitation par le nerf : Rh = 4, Cw = 0,03; mais soudain, on n'obtient plus de réponse à la recherche de la rhéobase, même en montant jusqu'à 14 volts. (Ces mesures sont faites hors de la solution, puis en replongeant la préparation dans le bain.) 6 h. 10 : pas de réponse par le nerf. On recherche alors l'excitabilité directe par le *muscle* en piquant à 5 ou 6 millimètres de distance deux fils d'argent. On obtient : Rh = 9 Cw = 0,5 Rh = 9. Il y a donc « disjonction chronaxique » : et allongement de la chro-

naxie musculaire comparable à ce qui se passe dans l'action du curare.

Pour écarter l'hypothèse de phénomène d'hypertonicité, la conductivité du produit, diluée dans quatre parties de Ringer, est mesurée. La résistance de la boîte reste constante et donne 45 pour le Ringer pur contre 43,5 à 44 pour la dilution. Le pH est de 6,8.

On prépare un nouvel animal et l'étude est poursuivie de la même manière, la préparation baignant cette fois dans une solution à 2,8 % (1/5 du titre normal). Résultats :

6 h. 30, excitation par le nerf :
Rh = 2,1 Cw = 0,02 Rh = 1,5 Cw = 0,04 Rh = 1,5
Excitation par le muscle :
Rh = 3,1 Cw = 0,033 Rh 2,5 Cw = 0,04 Rh = 2,5
6 h. 35, on plonge la préparation dans le bain.
6 h. 50 excitation par le muscle : Rh = 3,9 Cw = 0,04 Rh = 3, 3
Rh = 3,3 Cw = 0,04 Rh = 3,3
7 h. 20 ..... Rh = 8 Cw = 0,407 Rh = 8

Le nerf est inexcitable. Résultats identiques à ceux de l'expérience précédente : disjonction chronaxique, allongement de la chronaxie du muscle.

La recherche en solution à 0,7 % (1/20 du titre), poursuivie pendant trois heures, n'a pas amené de modifications de l'excitabilité; le muscle reste excitable par le nerf.

Revenant à des doses plus fortes et opérant cette fois, non plus avec deux fils d'Ag piqués dans le muscle, mais avec une électrode d'argent chloruré diffuse reposant dans le fond du bain et recouverte d'un papier filtre imbibé (de Ringer, puis de dilution), d'autre part avec un fil d'Ag coudé, venant simplement au contact du muscle, le dispositif permettant d'exciter alternativement le nerf et le muscle, nous avons retrouvé le phénomène déjà décrit dans nos deux premières expériences de la disjonction chronaxique avec une dilution à 1,4 % (1/10 du titre).

15 h. 07 : Rh = 7 Cw = 0,060 Rh = 5 Cw = 0,100 Rh = 5
15 h. 45 : Rh = 1,5 Cw = 0,035 Rh = 1,5
16 h. 25 : Rh = 1,6 Cw = 0,300 Rh = 1,6

En résumé, un système neuro-musculaire, mis au contact du D-camphre sulfonate de diéthylènediamine, subit une série de modifications : il arrive un moment où le muscle ne répond plus à l'excitation indirecte tout en répondant à l'excitation directe. C'est ce que Lapicque appelle la « disjonction chronaxique ». Tout se passe comme si le muscle était curarisé. Le seuil de ce phénomène serait à rechercher avec des solutions titrant plus de 0,7 % de produit et moins de 1,4 %. Il est intéressant de noter que le phénomène ne peut se produire avec les doses pratiquées en thérapeutique.

Il résulte de ces expériences que les différents D-camphre-sulfonates de diéthylènediamine sont d'une toxicité légèrement inférieure à celle du camphre; cette toxicité s'établit aux environs de 2 gr. 10 par kilo d'animal; elle semble diminuer avec le vieillissement du produit sans altérer son action thérapeutique.

Il restait à chercher si la toxicité du D-camphre sulfonate de diéthylènediamine augmentait dans certaines conditions (jeûne, asphyxie, intoxication par CO). Happich prétend en effet avoir tué instantanément des lapins qui avaient préalablement supporté une injection alcoolique à 40 % de 0 gr., 08 de camphre par voie intra-veineuse sans accuser aucun malaise, en réinjectant la même dose, par la même voie, sur le même animal, après l'avoir soumis au jeûne absolu pendant sept jours. Happich part de cette hypothèse que le jeûne prolongé, l'inanition ou l'asphyxie épuise chez un individu sa réserve de glycogène et entrave, par conséquent, la formation d'acide glycuronique. Le camphre ne rencontrant pas cet acide pour former avec lui un dérivé camphoglycuronique non toxique (jeu habituel de l'élimination) garde toute sa toxicité et tue le sujet. Nous avons refait ces expériences sur des lapins de mêmes poids et en augmentant même les doses pratiquées par Happich. Tous nos lapins ont résisté au jeûne et aux injections intra-musculaires ou intra-veineuses du produit étudié, malgré un amaigrissement considérable. *Il y a lieu donc de réviser les conclusions de Happich que nos quatre expériences infirment radicalement.*

Nous résumons nos observations dans le tableau suivant :

VOIR TABLEAU

TABLEAU N° III

ÉPREUVE DE TOXICITÉ DE HAPPICH

Lapin	Poids	1re injection Produit	Quant.	Voie	Durée du jeûne	Poids après jeûne	Poids perdu	2e injection Produit	Quant.	Voie	Résultat quoad vitam
N° 1	1890 gr.	B'	0 cmc. 8	I-V	6 j.	1540 gr.	350 gr.	B'	0 cmc 8	I-M	Survie. Reprend son poids en 3 sem.
N° 2	2450 gr.	H C.	1 cmc.	I-M	7 j.	1860 gr.	590 gr.	H. C.	1 cmc	I-M	Survie. Reprend son poids en 11 j.
N° 3	3150 gr.	A	1 cmc.2	I-V	7 j.	2050 gr.	1100 gr.	A	1 cmc	I-V	Survie.
N° 4	2660 gr.	A	1 cmc.	I-V	7 j.	1850 gr.	810 gr.	A	1 cmc 2	I-V	Survie.

CHAPITRE VI

Action sur la température

A doses thérapeutiques, l'action est pratiquement nulle. Tout au plus peut-on noter, chez l'homme, de façon épisodique et dans un accident aigu, une chute de température suivant une injection de D — camphre de diéthylènediamine.

Sur l'animal normal, à doses toxiques, on note deux ordres de phénomènes, suivant que le pronostic *quoad vitam* est bon ou non.

Si l'animal doit mourir, l'hypothermie se déclanche d'emblée et son importance est souvent de l'ordre de 2 ° ou 3° dans la première demi-heure. Elle se continue plus ou moins rapidement jusqu'à descendre au-dessous de 31°, malgré les convulsions violentes et fréquentes qui accompagnent cette hypothermie.

Une seule fois (cobaye n° 2), nous avons constaté une élévation de température passagère suivant l'injection. Il s'agissait en l'occurrence d'alcool camphré; cette élévation initiale de température semble due au solvant.

Dans le cas de l'huile éthéro-camphrée (cobaye n° 5), la brusque chute initiale de 37°,3 à 34°,4 dans le premier quart d'heure a été suivie d'un relèvement à 36°,7 à la trentième minute; mais à la cinquantième minute, la température centrale était tombée au-dessous de 31°.

Dans tous les autres cas mortels, la température centrale de l'animal descend jusqu'au-dessous de 31° de façon constante et reste au-dessous de ce chiffre jusqu'à sa mort. *Aucun animal n'est mort sans cette hypothermie préalable;* atteinte dans des temps variant entre cinquante minutes et quatre heures trente minutes.

Si l'animal survit, on note à peu près constamment une légère baisse thermique au cours de la première demi-heure. Cette variation de l'ordre de 1/2°, peut cependant aller jusqu'à 2°,5 (cobaye n° 9). La courbe de température remonte ensuite et se tient pendant plusieurs heures au niveau ou au-dessus de la température centrale initiale.

Le D-camphre sulfonate de diéthylènediamine A, injecté à des doses de 2 gr., 10 (correspondant à 1 gr. 50 de camphre) par kilo d'animal, n'a pas été toxique et n'a pas déterminé d'hypothermie.

Le D. camphre A', de même origine, mais injecté aussitôt après la fabrication, sans mise préalable en ampoules, a amené la mort avec hypothermie lente.

Le D. camphre B, de fabrication récente, a amené la mort en hypothermie dans les deux cas.

L'injection de D. camphre B', de fabrication plus ancienne, a été suivie de survie sans hypothermie.

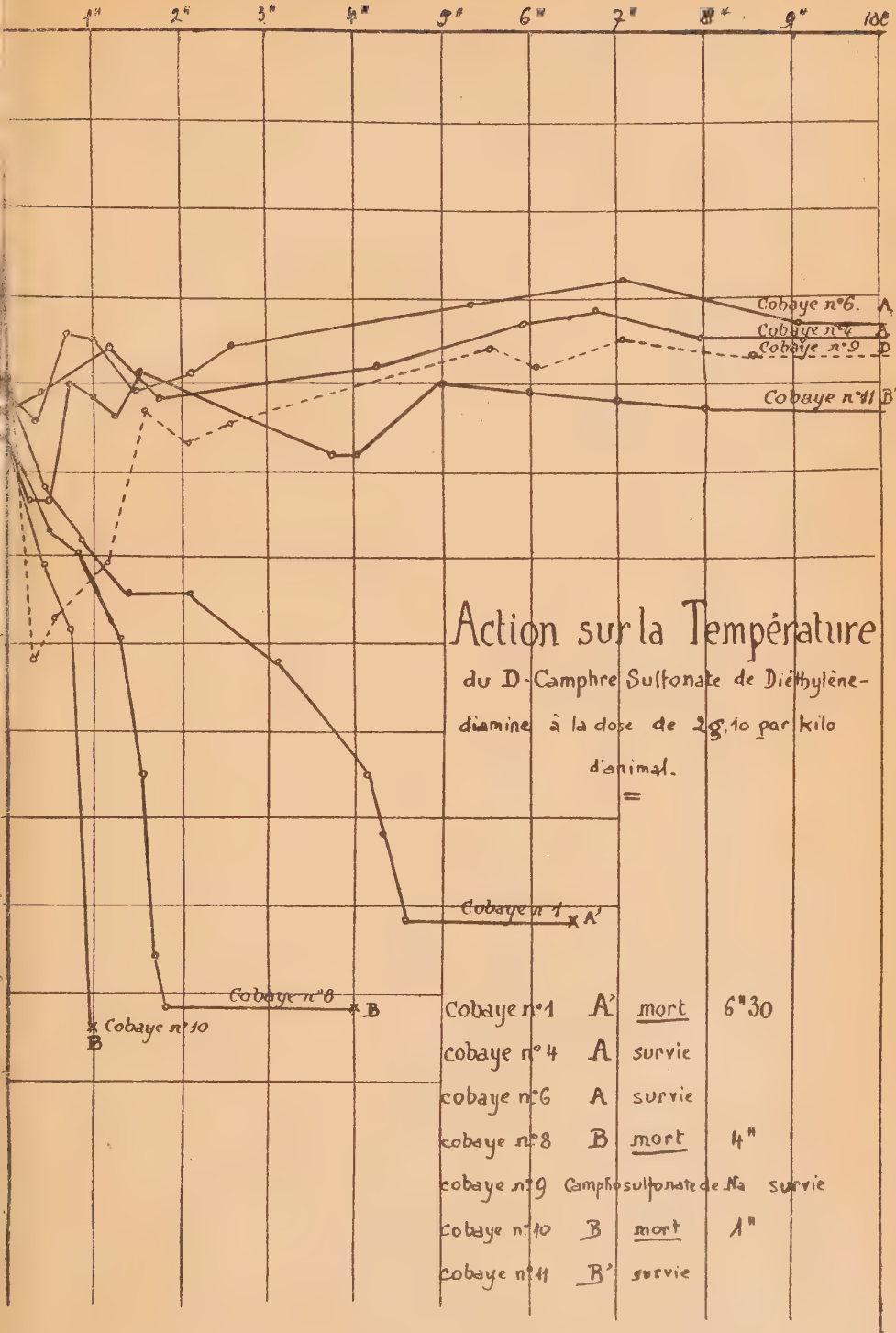
Le campho-sulfonate de Na, après avoir déterminé une hypothermie rapide et massive, n'a pas provoqué de phénomènes toxiques amenant la mort. La température est remontée au niveau initial une heure trente minutes après l'injection et s'y est maintenue.

L'huile camphrée, l'huile éthéro-camphrée et l'alcool camphré ont été toxiques et hypothermiques à la dose de 1 gr. 50 de camphre par kilo d'animal.

Il semble donc juste de conclure que la toxicité du camphre et de ses dérivés est liée à son pouvoir hypothermique. Le D. camphre sulfonate de diéthylènediamine n'échappe pas à cette règle.

Le tableau suivant résume la marche des phénomènes thermiques qui ont suivi les injections.

VOIR TABLEAU



Action sur la Température

du D-Camphre Sulfonate de Diéthylène-diamine à la dose de 2g.10 par kilo d'animal.

=

Cobaye n°1	A'	mort	6"30
cobaye n°4	A	survie	
cobaye n°6	A	survie	
cobaye n°8	B	mort	4"
cobaye n°9	Camphosulfonate de Na		survie
cobaye n°10	B	mort	1"
cobaye n°11	B'	survie	

CHAPITRE VII

Action sur la respiration

D'après Heard et Brooks-Plant, le camphre n'est pas un stimulant direct du cœur, mais il agit secondairement sur l'amplitude de la contraction cardiaque en favorisant la circulation pulmonaire (Le Moignic et Gautrelet). Léo, de Bonn, après avoir signalé l'accélération de l'autolyse de l'exsudat pneumonique par l'injection intra-veineuse de sérum camphré à 1 0/00, ajoute :

« Il est clair que dans le cas de la pneumonie, où une partie du poumon est fonctionnellement exclue, il y a une augmentation notable de l'amplitude respiratoire, qui est de la plus grande importance pour l'état du patient. Je tiens même pour vraisemblable que l'action favorable du camphre qu'on observe en général sur l'affaiblissement du cœur dans la pneumonie, est indirectement liée à cette amélioration de la respiration. » (*Münch. Med. Wochenschr.* 1913, n° 43, du 28 octobre, p. 2.398.)

L. Cheinisse, résumant dans la *Semaine Médicale* (1914, p. 217 ss) les travaux de Léo sur le sérum camphré, écrit :

« C'est surtout du côté du centre respiratoire que son action se manifeste avec force, dépassant de très loin l'effet que produisent des doses beaucoup plus considérables de camphre en injections huileuses sous-cutanées. Déjà, chez l'animal normal, cette action se traduit par une augmentation de la capacité respiratoire. Mais la chose devient infiniment plus marquée après paralysie antérieure du centre respiratoire par la morphine; l'injection intra-veineuse, non seulement relève la capacité respiratoire fortement abaissée par la morphine, mais elle a encore pour résultat de faire notablement dépasser la valeur initiale (précédant l'injection de morphine) de cette capacité respiratoire. »

Les résultats physiologiques et cliniques que nous avons obtenus renforcent ces constatations.

Résultats physiologiques : Le lapin n° 5, morphiné, est laissé vingt minutes en observation. A ce moment, son rythme respiratoire est

de 14 ou 15 par minute. On injecte 1 cmc de D. camphre sulfonate de diéthylènediamine dans la veine marginale de l'oreille gauche. L'action du produit se fait sentir dès la quinzième seconde par de profondes inspirations. Le temps expiratoire semble prolongé et la pause post-expiratoire atteint parfois sept à huit secondes. Le ralentissement est durable, comme le révèlent les chiffres ci-dessous :

Nombre de minutes après l'injection :	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	8'	9'	10'	20'	30'
Nombre de respirations:	15	12	11	11	11	11	11	11	12	11	12	10.

Il y a donc une action régulatrice, inhibitrice, pouvant atteindre et dépasser 30 %.

Nous avons cherché à enregistrer ces modifications respiratoires sur le chien (voir chien n° 3). Nous avons d'abord injecté à quinze minutes d'intervalle, dans la saphène, 1 cmc,5 puis 3 cmc de solution à 1,4 %. (Ces doses correspondent à 1 cmc et 2 cmc de solution à 14 % de produit qu'on emploierait chez un homme de 65 kilos). Quinze minutes après la deuxième injection, nous avons injecté 1 cmc à 14 % de produit, ce qui est très supérieur comme dose aux doses pratiquées en clinique. Enfin quarante-cinq minutes après la troisième injection, nous avons injecté 2 cmc de solution à 1,4 %.

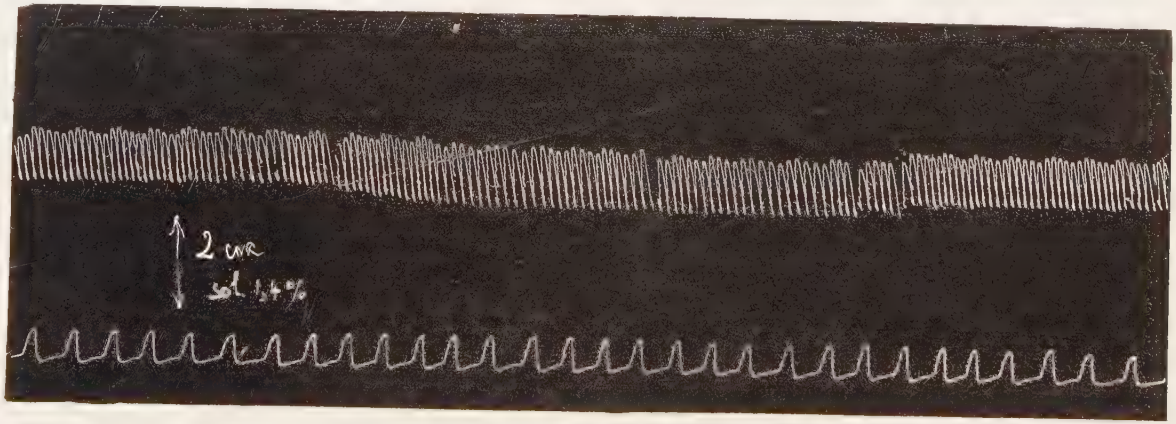
L'action du produit sur l'amplitude des inspirations apparaît surtout à la deuxième injection (graphique II) ; non seulement l'inspiration devient profonde, mais le ralentissement apparaît très nettement sur le tracé, quelques secondes après l'injection. Le graphique III n'accuse plus qu'une légère augmentation de l'amplitude respiratoire; sur le graphique IV, on ne note plus d'augmentation; au contraire, ces deux derniers tracés nous révèlent une modification très nette du mécanisme respiratoire : la pause qui suit l'expiration ou mieux, le temps pré-inspiratoire est très marqué; de plus, l'amplitude même de la période respiratoire est tombée au-dessous de la moitié de ce qu'elle était au début de l'expérience. La période respiratoire reste augmentée en durée.

Faut-il tirer de cette constatation cette conclusion provisoire : les injections trop rapprochées diminueraient notablement l'amplitude respiratoire? En tout cas, la dose optima, dans cette expérimentation est la seconde et correspond à une injection intra-veineuse de 2 cmc de produit chez l'homme. (Voir également chien n° 2.)

Résultats cliniques : Nos observations cliniques nous ont permis de constater de sensibles ralentissements du rythme respiratoire, celui-ci pouvant tomber dix minutes après l'injection intra-musculaire du produit, à 40 % de son rythme initial. Les inspirations sont plus profondes, les temps expiratoires plus prolongés. De plus, les malades

17 h. 30 **Graphique n° III.** — Injection intraveineuse de 1cmc. de D. C. S. D. en solution à 14 % (solution normale).

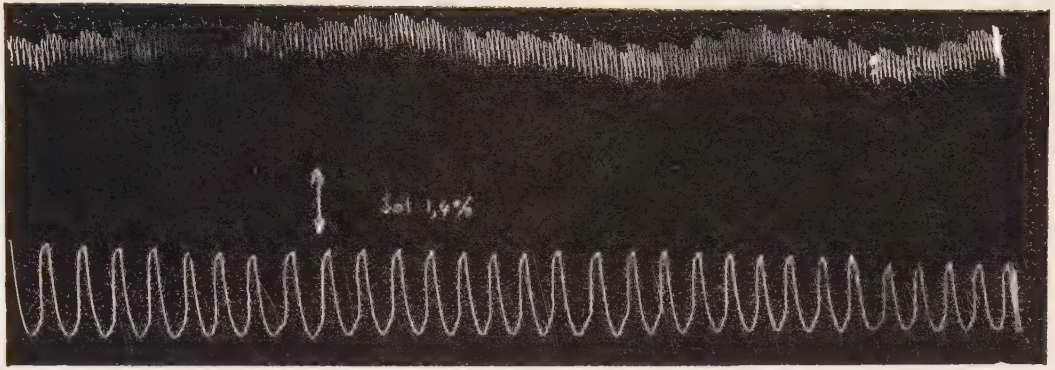
Nota. — Les 2 interruptions du graphique cardiaque sont dues à un accident d'appareillage survenu au moment où fléchissait la T. A. du chien en expérience.



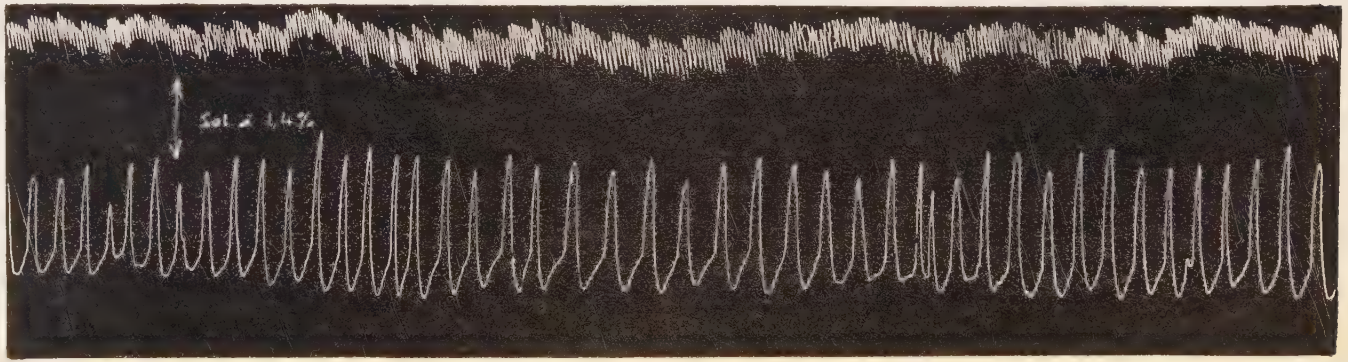
18 h. 15 **Graphique n° IV.** — Injection intraveineuse de 2 cmc. de D. C. S. D. en solution à 14 % (solution au 1/10e).

RYTHME
CARDIAQUE
ET TENSION

ESPIRATION



17 h. **Graphique n° I.** — Injection intraveineuse de 1 cmc, 5 de D-Camphre Sulfonate de Diéthylènediamine en solution à 1,4 % (sol. au 1 10e). Sur ce graphique et sur les suivants, la période inspiratoire correspond à la ligne ascendante, la période expiratoire à la ligne descendante.



17 h. 15 **Graphique n° II.** — Injection intraveineuse de 3 cmc. de D. C. S. D. en solution à 1,4 % (solution au 1/10e)

accusent parfois spontanément une sensation d'euphorie qu'ils expriment.

Mlle Kr..., (obs. n° 12) accuse très tôt après l'injection hypodermique de 5 cmc de D. camphre sulfonate de diéthylènediamine une sensation d'euphorie et de facilité respiratoire qui contraste avec l'angoisse des minutes précédentes.

Raymond Rob..., (obs. n° 18), accuse spontanément, vers la dixième minute qui suit l'injection intra-musculaire de 5 cmc, une sensation d'euphorie qu'il traduit par ces mots : « Ah! comme je respire plus facilement ». (A ce moment, ses respirations avaient passé de 25 à 22).

Le tableau suivant résume les résultats obtenus.

TABLEAU N° V

ACTION SUR LE RYTHME RESPIRATOIRE

Références	Nomb. de resp. par min. avant l'injection	Quant. de prod. injecté	Voie	5'	10'	15'	30'	Ralentis. obtenu.
Obs. 17. Pneumonie	38	5 cmc	I-M	35	35	38	40	8 %
Obs. 18. Pneumonie	25	5 cmc	I-M	23	22	19	24	24 %
Obs. 19. Asthénie	31	5 cmc	I-M	23	14	12	19	60 %
suite de pneumonie	29	5 cmc	I-M	15	26	28	25	50 %
Obs. 20. Pneumonie	31	5 cmc	I-M	16	13	16	16	60 %
du sommet gauche	32	5 cmc	I-M	28	19	16	20	50 %
	30	5 cmc	I-M	21	24 (20)	21	25	30 %
Obs. 21. Endocard.	28	5 cmc	I-M	22	23	23	21	25 %
	28	5 cmc	I-M	25	29	25	25	11 %
	32	5 cmc	I-M	32	33	29	31	9 %
Obs. 22. Alcoolisme chron. Accid. subaigu	28	2 cmc	I-V(1)	18	18		24	30 %

(1) 20 respirations 1' après l'injection.

CHAPITRE VIII

Action sur la circulation

Le camphre, à doses élevées, diminue la fréquence et la force absolue du cœur (Heubner et Maki) ; de même à faibles doses (Lewin). Il prolonge la systole et diminue la diastole. Pour Lippens, il ralentit le cœur normal et en augmente toujours la force, mais il n'augmente jamais le nombre des contractions d'un cœur ralenti. Il exerce une action régulatrice sur un cœur désordonné. Pour S. Gomes da Costa, il stimule la contractilité ventriculaire. Louis Bouisset note :

1° Une invigoration immédiate, considérable; la décontraction se fait mieux, l'amplitude s'accroît, passe à l'optimum cinq minutes après le début de l'expérience, et revient en quarante minutes à sa valeur initiale.

2° Le rythme est nettement ralenti; le ralentissement persiste plus d'une heure.

3° Le tracé systolique subit des modifications. Avant l'injection, il n'y a ni plateau ni ressaut; le cœur revient rapidement en diastole. Après l'injection, la systole est très soutenue; le plateau s'accroît de plus d'un tiers de la systole initiale.

4° La durée de la diastole est très peu modifiée; la contraction de l'oreillette est plus brève.

Ces résultats, obtenus avec le cœur de *Rana esculenta* ou de *Bufo vulgaris*, sont moins constants avec le cœur de mammifère.

Nous n'avons recherché l'action de notre produit que dans la mesure où il retentit sur le rythme cardiaque et sur la tension artérielle. Ce sont en effet les résultats immédiats que réclame le clinicien d'un tonicardiaque d'urgence Nous ne pouvons donc rien dire de précis concernant les modifications de la période systo-diastolique. Les graphiques que nous reproduisons tendaient surtout à mettre en évidence l'action du produit sur la respiration et la tension artérielle; ni la prolongation de la systole, ni les modifications possibles de la diastole ne peuvent être appréciables sur d'aussi petits tracés. Notons, pourtant, la grande

régularité du rythme et l'ampleur de la décontraction cardiaque sur les graphiques III et IV. Expérimentalement, le produit ralentit et régularise le rythme cardiaque.

Cliniquement, l'ensemble de nos observations confirme les résultats expérimentaux. Si nous n'avons noté un ralentissement *régulier* que dans 45 % des cas, il faut tenir compte des causes extérieures qui sont intervenues : quintes de toux, mouvements spontanés, agitation ou émotivité du malade; (nous avons noté les perturbations purement transitoires, fréquentes, chez les enfants; il suffit d'un appel ou d'une question posée, pour que l'observateur note aussitôt sous son doigt une accélération passagère du pouls). Partout où nous avons pu obtenir le calme autour des malades, nous avons noté des ralentissements réguliers.

Nous résumons dans le tableau VI le résultat de nos observations.

Ce tableau comporte un certain nombre d'enseignements :

1° Sur 68 injections pratiquées, 3 n'ont amené aucun changement de rythme, 8 ont été suivies d'accélération, 57 ont été suivies de ralentissement.

2° Ces ralentissements ont été de l'ordre de :

1 à 5 %	du rythme initial	dans	16 cas;
6 à 10 %	»	»	15 »
11 à 15 %	»	»	13 »
16 et au-dessus	»	»	13 »

Le D. camphre sulfonate de diéthylènediamine a donc été un modérateur du rythme cardiaque dans 60 % des cas (si nous négligeons les seize cas où le ralentissement n'a pas excédé 5 % du rythme initial.)

3° L'action du D. camphre sulfonate de diéthylènediamine est très rapide. Elle est parfois voisine du temps de l'injection. On la constate dès la première minute dans 25 cas, soit 40 %; elle atteint son maximum entre la deuxième et la cinquième minutes dans 43 cas, soit 63 %.

Ajoutons aux enseignements de ce tableau que le D. camphre sulfonate de diéthylènediamine ralentit le rythme cardiaque pendant peu de temps (vingt à trente minutes au maximum), mais, le ralentissement disparu, le pouls reste fort et mieux frappé.

Action sur la tension artérielle. — Expérimentalement, nous voyons sur les graphiques qu'à chaque injection intra-veineuse du produit correspond un fléchissement appréciable de la tension; cette chute est surtout appréciable sur les graphiques II, III, et IV.

TABLEAU N° VI — ACTION SUR LE RYTHME CARDIAQUE

		Rythme avant l'injection	Quantité injectée	RYTHME APRÈS L'INJECTION ½'	1'	1'½	2'	2'½	3'	3'½	4'	4'½	5'	6'	7'	8'	9'	10'	11'	12'	13'	14'	15'	20'	30'	Coefficient de ralentissement maximum	
ÉCTIONS SOUS-CUTANEES																											
n° 1.	4 déc.	140	1 cmc	150	160	160	148	144	148	130	140	136	130	124	128	140	128	124	140	140	148	148	144			11 %	B
résie purul. ;	5 déc.	160	1 cmc		172		136		160				160													15 %	
pracotomie.	6 déc.	168	1 cmc	168	150		146	146	156	150	136		140	140		168										18 %	B
	7 déc.	168	1 cmc	140	150			160	156		156		144	164												18 %	B
n° 2.	5 déc.	74	2 cmc	80	72	60	64	64	68	68	72	72	68	72												20 %	B
ppendicite.	6 déc.	88	2 cmc	80	84	80	84	84	80	72	72	76	80	80	80											18 %	B
	7 déc.	72	2 cmc	52	60	64	68	64	68	68	68		72	68												30 %	B
n° 3.	12 déc.	104	3 cmc	108	104	104	100	100	100	100	104	100	104	104												4 %	
ppendicite.	13 déc.	96	3 cmc	96	92	88	92	92	92	92	92	92	96	96												8 %	
	14 déc.	80	3 cmc	76	76	84	72	76	72	84	84	84	84	88												10 %	
n° 4.																											
ppendicite ?	14 déc.	84	3 cmc	84	80	80	84	88	84	84	84	92	80	92	84	84										5 %	
n° 5.																											
ppendicite.	13 déc.	112	3 cmc	124	120	120	116	116	112	112	112	112	112	108	112	112										3 %	
n° 6.																											
ns. abdom.	14 déc.	120	3 cmc	120	120	120	116	108	100	100	100	108	112	112												18 %	B
n° 7.	10 déc.	112 (?)	2 cmc	140	156	152	144	140	148	140	144	140	136	128													
fracture	11 déc.	160	3 cmc	152	148	156	152	144	128	136	140	144	144	136												20 %	B
n crâne.	12 déc.	128	3 cmc	120	128	120	120	128	120	120	112	108	112	108	120	116	116	112								18 %	B
	13 déc.	132	3 cmc	132	120	120	116	112	112	108	112	112	112	112	116											18 %	B
	14 déc.	120	3 cmc	112	112	108	108	104	100	96	100	100	100	100	100									108		20 %	B
	15 déc.	130	3 cmc	116	108	136	140	140	140	128	120	120	120	124												18 %	
	?	140	2 cmc	152	144	136	144	140	136	128	132	128	128													8 %	
n° 8.	13 déc.	132	2 cmc		132		138		140		132		130														
du crâne.	14 déc.	112	2 cmc		112		112		120		112		100													11 %	
n° 9.																											
ningite à	14 déc.	114	2 cmc		128		106		98		94		88													20 %	B
mocoques.																											
n° 10.	?	156	3 cmc		132	132	132	136	136																	15 %	B
urésie.	?	144	3 cmc		140	152	132	144	140	152	140	144	160	144	152											8 %	
	23 déc.	128	3 cmc		140	136	128	136	124	128	124	124	136													8 %	
	24 déc.	140	3 cmc		144	136	136	136	136	144	144	144														3 %	
	25 déc.	128	3 cmc		152	144	144	144	148	144	144	144														Accélérat.	
	?	124	3 cmc		124	124	128	128	128																	Accélérat.	
	?	136	3 cmc		140	144	144	136	136	144	144	144	148	148												Accélérat.	
	30 déc.	132	3 cmc		128	136	144	140	136	144	128															3 %	
	?	144	3 cmc		152	148	144	144	144	144	140	144	152													3 %	
	?	124	3 cmc		152	152	152	152	144																	Accélérat.	
	?	148	3 cmc		144	144	140	140	140	144	144	144	144													6 %	
n° 12.																											
ppendicite gangréneuse.		100	?				106		108		102		106	108												Accélérat.	
n° 13.		134	3 cmc		140		140		140		130		140													3 %	
ppendicite avec		110	3 cmc		108		120		116		118		114													2 %	
péritonite.		94	3 cmc		88		88		90		92		94													7 %	
		100	3 cmc		104		106		102		98		96													4 %	
		94	3 cmc		96		98		95		94		90													4 %	
n° 14.	21 déc.	152	3 cmc		140	136	152	144	140	136	144	140														10 %	B
ésie purul.	23 déc.	140	3 cmc		136	132	132	132	128	132	124	124	132	132	132											12 %	B
	24 déc.	144	3 cmc		152	128	144	160	152	164																12 %	
	25 déc.	142	3 cmc		140	132	132	124	132	136	140															12 %	
	26 déc.	140	3 cmc		140	132	128	128	132	128	132	140														9 %	B
	27 déc.	140	3 cmc		140	140	144	136	132	136	128	132														9 %	B
	28 déc.	140	3 cmc		140	144	140	144	144	136	140	136														3 %	B
	29 déc.	132	3 cmc		136	140	144	132	156	140	136															Accélérat.	
	30 déc.	136	3 cmc		136	136	140	136	132	132	136	140	136	132	132											3 %	
n° 15.	27 déc.	128	5 cmc		112	120	128	120	120	120	120	112	112	112												11 %	B
ppendicite.	28 déc.	128	5 cmc		128	124	144	152	136	136	128	120	124	124												7 %	
	29 déc.	112	5 cmc		120	112	112	108	108	112	112	120	120	116												4 %	
	31 déc.	100	5 cmc		100	112	108	108	104	104	104	104	104	104												Accélérat.	
n° 16.	?	148	3 cmc		148		148		148		128		128													14 %	B
ritonite.	?	120	3 cmc		120		120		120		120		120														
	?	152	3 cmc		152	148	148	144	144	148	144															6 %	B
	?	132	3 cmc		132		132		152		152		152													Accélérat.	
	?	148	3 cmc		144	140	148	144	132	140	140	144	144													12 %	B

En clinique (voir tableau VII ci-dessous), nous avons constaté de façon constante une légère diminution de la tension artérielle dans les quinze premières minutes qui suivent l'injection. Cette diminution, de l'ordre de 1/2 cm, peut atteindre 1 cm. Elle affecte les maxima et les minima. Elle semble due à la modification du rythme et de la capacité respiratoires, dont l'augmentation d'amplitude retentit sur la tension en l'abaissant légèrement. La tension revient à son niveau initial vers la trentième minute.

TABLEAU N° VII

ACTION SUR LA TENSION ARTÉRIELLE (mesurée au Vaquez-Laubry)

Observations	Tension avant l'injection	Quant. injectée	Voie	Tension après l'injection. 5'	10'	15'	20'
N° 17. Pneumonie caséeuse.	9½ 6½	5 cmc	I-M	9½ 6½	9 6½	9½ 6½	9½ 6½
N° 18. Pneum. droite.	12 5	5 cmc	I-M	11 6	12 5	12 6	11½ 6
N° 19.	12 7	5 cmc	I-M	11½ 6½	11 6½	11½ 7	12 7
Asthénie.	12 7	5 cmc	I-M	12 6½	12 7	11½ 6½	11 6
	10½ 7	5 cmc	I-M	10½ 6½	10 6	10½ 6	10 7
N° 20	10 6	5 cmc	I-M	9½ 6	9½ 6	10 6½	10 6½
Pneumonie du	9½ 6	5 cmc	I-M	9½ 6½	9½ 6	10 6	9½ 6
sommet gauc.	9½ 6½	5 cmc	I-M	9 6	9½ 6	9 6	9 6
N° 21.	13½ 5	5 cmc	I-M	12½ 4½	12½ 4½	12½ 4½	12½ 4
Endocardite.	13½ 5	5 cmc	I-M	12½ 4½	12½ 4½	12 4½	12 4½
N° 22. Alcoolisme chr. Accid. subaigu.	16 7*	2 cmc	I-V	16 7	agitat.	agitat.	agitat.

* Mesurée au Pachon.

Le produit étudié ne semble donc pas avoir sur la tension artérielle l'effet tonique qu'on attribue généralement au camphre.

Cependant l'observation 22 montre une augmentation transitoire de l'indice oscillométrique pendant les cinq premières minutes.

CHAPITRE IX

Observations physiologiques

EPREUVES DE TOXICITE

(Pour les températures, consulter le tableau IV.)

Cobaye n° 1. — D. camphre sulfonate de diéthylènediamine A'.

Poids du cobaye : 970 grammes; femelle, gravide; température rectale avant l'expérience : 38°. Début de l'expérience : 9 h. 37'. Quantité de produit injecté : 14 cmc. Injections sous-cutanées dorsales, de part et d'autre de la ligne médiane. Pinces hémostatiques.

9 h. 42. — L'animal est très actif. Par instants, il cligne des yeux; trémulations de la mâchoire inférieure.

9 h. 48. — Très vivant, se promène; urine.

10 h. 20. — Ne paraît en rien incommodé; urine.

11 h. 00. — Trémulations épileptoïdes des pattes postérieures. Reste passif plus longtemps, mais se déplace normalement à la sommation.

11 h. 45. — Même état.

13 h. 45. — Semble très fatigué; passif; se déplace très peu.

14 h. 45. — Se tient difficilement sur ses pattes de devant; paralysie du train postérieur. Tremblements convulsifs.

15 h. 15. — Convulsions, paralysie.

16 h. 15. — Convulsions.

16 h. 50. — L'animal est couché sur le côté, secoué de mouvements cloniques. L'abdomen est étalé comme un ventre de batracien. Perte de la réflectivité du train postérieur. Se tort sur le côté en pleurosthotonos.

17 h. 10. — Mort.

Cobaye n° 2. — *Alcool camphré du Codex à 90 % d'alcool et 10 % de camphre.*

Poids du cobaye : 625 grammes; femelle; température rectale avant l'expérience : 37°. Début de l'expérience : 9 h. 27'. Quantité de produit injecté : 9 cmc,4; injection sous-cutanée dans la région dorso-lombaire gauche. L'animal urine aussitôt.

9 h. 35. — Ne cesse d'uriner. Reste immobile. Ne réagit pas aux sommations. Ramène sous lui la patte de derrière qu'on étend mais ne cherche pas à s'enfuir.

9 h. 42. — Quelques mouvements très lents. Le train postérieur chavire sur le côté quand l'animal veut se déplacer.

9 h. 50. — Ne réagit plus aux sommations. Paralysie du train postérieur. Trémulations épileptoïdes des pattes postérieures; la réflectivité est conservée. Emission d'une urine rougeâtre pendant la prise de température.

9 h. 55. — L'animal mis sur le dos, ne cherche pas à se relever. La patte postérieure gauche est étendue, la droite est contractée, les pattes antérieures sont agitées de mouvements cloniques. Respire comme s'il hoquetait : quarante respirations à la minute.

10 h 00. — Vacille. Tourne en rond autour de son train postérieur (vers la droite). Renversé sur le dos, se retourne avec effort dix à vingt secondes après et tourne plusieurs fois aussitôt autour de son train postérieur. Agitation. L'animal soulève plusieurs fois sa tête au-dessus du sol.

10 h 05. — Jeté à plusieurs reprises sur le côté par des convulsions.

10 h 10. — Plus agité; tourne toujours. Exagération de la démarche ébrieuse.

10 h. 15. — Réagit un peu plus. Le train postérieur reprend un peu de sa motricité, mais l'animal se traîne toujours.

10 h. 25. — Agité de frissons convulsifs; grince des dents.

10 h. 28. — Convulsions subintrantes.

10 h. 35. — Couché sur le côté; ne cesse d'être agité de secousses épileptoïdes.

10 h. 45. — Les convulsions sont plus fortes.

10 h. 55. — Tremblements convulsifs.

11 h. 25. — L'animal ne réagit plus.

11 h. 45. — Mis sur le ventre les quatre pattes écartées, ne peut en ramener aucune sous lui.

Meurt entre 12 et 14 heures.

Cobaye n° 3. — *Huile camphrée à* 10 % (*Codex*).

Poids : 870 grammes; femelle; température rectale : 38°1. Début de l'expérience : 10 h. 17'. Quantité de produit injecté : 13 cmc 1/4; injection poussée en une minute et demie, sous cutanée, dorso-lombaire gauche. On a éprouvé de grosses difficultés à pousser l'aiguille à travers l'épiderme de la région dorso-lombaire et l'on décide dorénavant d'utiliser la voie sous-cutanée abdominale.

L'animal, observé à 10 h. 20, 10 h. 25, 10 h. 45, 11 heures, est très actif, réagit normalement aux excitations. Au cours de mouvements spontanés, la pince placée sur l'orifice d'entrée tombe.

11 h. 15. — Par l'orifice d'entrée, l'huile s'échappe en nappe et tache le poil de l'animal et la main de l'opérateur.

11 h. 40. — L'huile coule toujours.

15 h. 30. — L'animal est normal. Le dos imbibé d'huile.

L'animal est tenu en observation pendant vingt-deux jours. Aucune nodosité sur la partie dénudée pour l'injection. Le poil de la région environnante, sans être poisseux, est encore raide et agglutiné. On décide de cesser l'observation; l'animal pèse à ce moment 800 grammes.

Cobaye n° 4. — *D. camphre sulfonate de diéthylènediamine A.*

Poids : 500 grammes, mâle; température rectale : 37°7. Début de l'expérience : 10 h. 05. Quantité de produit injecté : 7 cmc,5. Injection sous-cutanée dorsale gauche. La pince est remplacée par une goutte de collodion.

11 h. 15. — L'animal ne semble nullement incommodé. Rien observé.

11 h. 50. — Idem.

14 h 20. — Idem.

15 h. 00. — L'animal, en se débattant, casse le thermomètre.

Mêmes observations à 16 heures, 16 h. 50, 18 h. L'animal est tenu en observation pendant vingt-deux jours sans présenter de signes intéressants.

Cobaye n° 5. — *Huile éthéro-camphrée à* 10 % *de camphre et d'éther* (*Codex*).

Poids : 410 grammes, femelle; température rectale : 37°5. Début de l'expérience: 10 h. Quantité de produit injecté: 6 cmc, 25. Injection sous-cutanée abdominale.

10 h. 05. — On note un commencement de paralysie du train postérieur. L'animal se traîne à terre et laisse souvent ses pattes en arrière.

10 h. 08. — Mis sur le dos ne se retourne pas.

10 h. 10. — Convulsions. Quelques mouvements actifs des pattes postérieures. Tourne, roule sur le dos. Reste couché sur le flanc droit, le train postérieur en l'air.

10 h. 12. — Tente paresseusement de se retourner sans y arriver. Convulsions généralisées, surtout à droite, au début; roule sur lui-même quand il cherche à se redresser.

10 h. 15. — Convulsions généralisées, subintrantes.

10 h. 20. — Idem. L'animal a les yeux mi-clos.

10 h. 22. — Convulsions toniques, puis cloniques. Opisthotonos transitoire; on compte 104 respirations à la minute.

10 h. 25. — Un simple souffle sur le poil déclanche une crise convulsive. Dans ces convulsions les pattes sont en extension. Tout bruit provoque une crise nouvelle, comme dans un tétanos.

10 h. 30. — Convulsions subintrantes, plus violentes deux minutes après; l'animal roule plusieurs fois sur lui-même puis retombe, épuisé, les pattes raides, en opisthotonos.

10 h. 35. — Un crayon tombe à côté de l'animal : crise jusqu'à 10 h. 38.

10 h. 40. — Les convulsions continuent violentes, très courts repos.

10 h. 44. — Cherche en vain à se remettre sur le ventre.

10 h. 50. — Convulsions subintrantes; T = moins de 31°.

10 h. 53. — Les convulsions sont incessantes, tantôt limitées à une trémulation et alors l'animal se hérisse, tantôt violentes, le jetant de côté et d'autre plusieurs fois de suite.

10 h. 57. — L'œil grand ouvert ne réagit plus au contact du doigt.

11 h. 15. — Les convulsions continuent.

12 h. 00. — Idem.

14 à 18 h. — Faiblement agité de secousses convulsives.

18 h. 30. — Mort.

Cobaye n° 6. — D-camphre de diéthylènediamine A.

Poids : 750 grammes mâle; température rectale : 37°9. Début de l'expérience : 9 h. 10. Quantité de produit injecté : 11 cmc, 25. Injection sous-cutanée abdominale. Collodion et pince.

L'animal aussitôt claque des dents.

9 h. 18, 9 h. 30, 9 h. 36, 9 h. 43, 9 h. 52 : urine.

10 h. 00. — Fait sa toilette. Absolument normal.

10 h. 30. — Trotte; ronge du bois et de la ficelle; remis dans sa cage, mange de bon appétit.

14 h. 30. — Semble fatigué. (T= 39°9.)

16 h. 15. — Réagit mal aux sommations. (T = 39°2.)

18 h. 15. — De nouveau plus actif.

Le quatrième jour, apparition d'une escarre au point d'injection. Cette escarre persiste vingt-trois jours et guérit spontanément. Après trente et un jours d'observation, l'animal, pesant 690 grammes, est remis en circulation.

Cobaye n° 7. — Huile camphrée à 10 % (Codex).

Poids : 490 grammes mâle; température rectale : 38°1. Début de l'expérienc: 9 h. 25. Quantité de produit injecté: 7 cmc, 6. Injection sous-cutanée abdominale, collodion.

9 h. 35. — L'animal se dresse soudain sur son train postérieur, frotte deux ou trois fois son nez avec ses deux pattes de devant réunies, puis se jette soudain en arrière, violemment agité de convulsions des quatre membres, du corps et de la tête, qui le font rouler de part et d'autre sur le sol. Ces convulsions durent une trentaine de secondes, puis le cobaye se remet sur le ventre. On note trois épisodes convulsifs semblables, nettement séparés. Au cours de l'un d'eux, l'animal reste dressé comme un kangourou.

9 h. 37. — Même tableau convulsif. L'animal réagit aux sommations dans l'intervalle.

9 h. 38. — Nouvelle attaque convulsive, épileptiforme. Mouvements toniques puis cloniques; grincements de dents et cris.

9 h. 45. — Crises convulsives répétées. L'une d'elle dure une minute sept secondes.

9 h. 50. — L'animal est couché sur le côté gauche, inerte, agité par moments de petites secousses convulsives.

10 heures. — Même tableau.

10 h. 10. — Les convulsions continuent.

10 h. 18. — L'animal, mis sur le dos, ne tente pas de se coucher sur le côté. Quelques petites secousses des membres et du diaphragme.

10 h. 25. — Pas de mouvements volontaires. Secousses subintrantes. 36 respirations à la minute.

10 h. 45. — L'animal est inerte. (T = moins de 31°.) On ne peut plus percevoir à l'œil ni au doigt les mouvements respiratoires. Quelques petites secousses des pattes antérieures de temps à autre. Les pattes postérieures sont paralysées, flasques. Le cobaye est sur le dos depuis 10 h. 18.

11 heures. — La paralysie est complète jusqu'au diaphragme. Les pattes antérieures ont conservé leur réflectivité. Un bruit déclanche une secousse avec réflexe concommittant des moustaches.

11 h. 10. — 21 respirations à la minute.

11 h. 15. — Les pattes antérieures ne réagissent plus aux excitations. Quelques contractions convulsives du diaphragme.

11 h. 30. — Adynamie complète. Pratiquement mort. Quelques rares mouvements respiratoires.

12 heures. — Idem.

Meurt entre 12 heures et 14 heures.

Cobaye n° 8. — D. camphre sulfonate de diéthylènediamine B.

Poids : 440 grammes, mâle; température rectale : 37°4. Début de l'expérience : 8 h. 40. Quantité de produit injecté : 6 cmc, 6. Injection sous-cutanée abdominale. Sitôt l'après l'injection, l'animal est remis en cage.

9 h. 05. — Très actif.

9 h. 10. — On note quelques trémulations des pattes postérieures.

9 h. 20. — Mange.

9 h. 25. — Tremblements.

9 h. 45. — Tremblements convulsifs, affalé, ne répond pas aux sommations. Se déplace difficilement. Ne mange plus.

10 heures. — Tremblements. Tend à se coucher sur le côté droit.

10 h. 10. — Convulsions. Se couche sur le côté.

10 h. 15. — Affaiblissement général. Convulsions intermittentes. Réflectivité très atténuée; respiration très difficile.

10 h. 20. — Raréfaction des convulsions. Grand abattement. De temps à autre un mouvement convulsif assez faible accompagnant une période respiratoire.

10 h. 30. — Semble avoir des difficultés de plus en plus grandes pour respirer; ouvre sa gueule à fond à chaque effort respiratoire.

10 h. 50. — Mouvements convulsifs toutes les douze secondes environ.

11 h. 25. — Agitation des pattes de devant, par séries de lents mouvements d'élévation et d'abaissement. Train postérieur complètement immobile.

11 h. 30. — Les mouvements s'espacent de plus en plus ainsi que les périodes respiratoires.

11 h. 35. — Cessation complète des mouvements des pattes.

Meurt entre 12 heures et 14 heures.

Cobaye n° 9. — Campho-sulfonate de Na à 10 % de produit (soit environ 6 % de camphre).

Poids : 460 grammes, mâle; température rectale : 38°1. Début de l'expérience : 8 h. 55. Quantité de produit injecté: 11 cmc, 5 (soit environ 1 gr. 5 de camphre par kilo). Injection sous-cutanée abdominale. Pendant la contention, on casse accidentellement la patte postérieure gauche du cobaye. L'animal est remis en cage.

9 h. 05. — Malgré sa patte cassée, l'animal est très actif.

9 h. 20. — Agité de tremblements, mais mange de bon appétit.

9 h. 45. — Mange. Ne tremble plus.

10 h. 20. — Mange. Un peu d'urines filantes.

10 h. 40. — Mange de bon appétit. La température qui était tombée à 9 h. 15 à 34°8 est revenue à 37°7.

Rien d'autre à signaler. L'animal est gardé en observation pendant vingt-huit jours. La patte cassée était consolidée en douze jours. Poids à la fin de l'observation : 500 grammes.

Cobaye n° 10. — D. camphre sulfonate de diéthylènediamine B.

Poids : 800 grammes T = 37°4. Début de l'expérience : 10 h. 40. Quantité de produit injecté : 12 cmc. Injection sous-cutanée abdominale. Collodion.

10 h. 50. — Apparition de petites convulsions. L'animal est passif et ne répond pas aux sommations.

10 h. 55. — Se couche puis se redresse spasmodiquement.

11 heures. — Nausées; tremblements.

11 h. 05. — Contractions spasmodiques des pattes postérieures.

11 h. 10. — Tremblements convulsifs. Couché sur le ventre, ne réagit que très paresseusement aux sommations.

11 h. 15. — Remis en cage. Agité de tremblements. Ne cherche pas à manger. Convulsions.

11 h. 25. — Convulsions cloniques généralisées. Placé sur le côté, l'animal a beaucoup de peine à se remettre sur le ventre; n'y arrive pas la deuxième fois. Convulsion débutant par un spasme de la mâchoire inférieure suivi une seconde environ après d'une secousse clonique d'avant en arrière des quatre pattes.

11 h. 30. — Complètement inerte sur le dos. Le cœur bat encore, mais aucun signe respiratoire.

11 h. 32. — Syncope de plus d'une minute, suivie de mouvements convulsifs de la patte postérieure gauche; les mouvements respiratoires font toujours défaut.

11 h. 33. — Reprise des convulsions des pattes postérieures.

11 h. 34. — Mort apparente.

11 h. 35. — Convulsions de la patte postérieure droite. Rien ne bouge dans les pattes antérieures. On ne sent plus le cœur.

11 h. 38. — Réapparition des tremblements aux quatre membres.

11 h. 40. — Mort.

Cobaye n° 11. — D. camphre sulfonate de diéthylènediamine B'.

Poids : 510 grammes, mâle. T = 37°4. Début de l'expérience : 10 h. 15. Injection sous-cutanée abdominale de 7 cmc, 75 de produit. Collodion.

10 h. 20. — L'animal remis en cage mange avec avidité.

10 h. 30. — Tremblements.

10 h. 35. — Tremblements; se hérisse. Lève parfois la tête. Secousses diaphragmatiques.

10 h. 37. — Cherche à manger.

10 h. 40. — Hoquets et tremblements.

10 h. 55. — Cherche à manger; fait sa toilette.

11 h. 45. — Mange de bon appétit.

14 h. 15. — Mange toujours. On note seulement des impulsions cardiaques fortes; quand l'animal est couché sur le dos par l'opérateur. il marque chacune des systoles par un mouvement de tout le corps.

Sept jours après, on note au point d'injection une escarre brunâtre, sèche, ovale, de 3 centimètres sur 2 centimètres. Cette escarre persiste pendant plus d'un mois. L'animal reste en observation pendant cinquante jours et est remis en circulation, ne présentant aucun signe anormal.

EPREUVES DE TOXICITE DE HAPPICH

Lapin n° 1. — 1.890 grammes. Le 24 décembre on injecte 0 cmc, 8 de D. camphre sulfonate de diéthylènediamine à 14 % dans la veine marginale de l'oreille gauche (soit environ 0 gr., 04 de camphre par kilo d'animal). L'animal reste au jeûne absolu jusqu'au 30 décembre. A cette date, poids : 1.540 grammes soit 350 grammes de perte. (Happich n'a pas noté que l'amaigrissement des animaux en expérience augmentait le rapport de la substance injectée par kilo d'animal). T = 37°9. Les respirations sont lentes : 32, 31, 34. Le cœur, faiblement perceptible, bat à 120. Sur la face externe de la patte postérieure gauche, on injecte en *plein muscle*, à 10 h. 40, une même quantité de produit. On note sur le champ un relèvement du rythme respiratoire à 38 dont une inspiration profonde. L'animal est beaucoup plus vivant qu'avant l'expérience. A uriné abondamment. A 11 heures : 44 respirations. L'animal est remis en cage et reçoit de la nourriture. Il mange aussitôt.

Trois semaines après, l'animal a repris son poids initial.

Lapin n° 2. — 2.450 grammes; respirations : 94, 116, 140. Cœur 100. T = 40°7. Le 30 décembre on injecte sur la face externe de la patte postérieure gauche, en plein muscle, 1 cmc d'huile camphrée au 1/10e. L'animal est mis au jeûne absolu jusqu'au 6 janvier.

6 janvier : après sept jours de jeûne absolu, l'animal a perdu 590 grammes. T = 38°4; respirations : 31, 28; cœur : 100. A 10 h. 12, on injecte en plein muscle 1 cmc. d'huile camphrée au 1/10e. L'animal ne présente aucun malaise. Remis en cage à 10 h. 45, l'animal prend aussitôt sa nourriture. Il revient à son poids initial le 17 janvier.

Lapin n° 3. — 3.150 grammes. Le 28 mars, on injecte dans la veine marginale de l'oreille gauche 1 cmc, 2 de D. camphre sulfonate de diéthylènediamine A à 14 % (soit environ 0 gr., 04 de camphre par kilo d'animal). L'animal reste au jeûne absolu jusqu'au 4 avril. A cette date, il ne pèse plus que 2 kg. 050 soit 1 kg. 100 de perte. On injecte 1 cmc, 2 du même produit par la veine marginale de l'oreille droite. L'animal est observé pendant une heure, puis est réalimenté. Aucun accident.

Lapin n° 4. — 2 kg. 660. — Le 28 mars, injection dans la veine marginale de l'oreille gauche de 1 cmc. de D. camphre sulfonate de diéthylènediamine A à 14 % (environ 0 gr. 04 de camphre par kilo d'animal). L'animal reste au jeûne absolu jusqu'au 4 avril. A cette date, il ne pèse plus que 1 kg. 850 soit 810 grammes de perte. Injection de 1 cmc. du même produit par la veine marginale de l'oreille gauche. L'animal est observé pendant une heure puis réalimenté. Aucun accident.

MODIFICATIONS DU RYTHME RESPIRATOIRE

Chien n° 1. — 7 kg. 900, chloralosé (0 gr., 80 intra-veineux en sol. à 1 %). Début de l'anesthésie : 10 h. 45. Pression artérielle à la carotide gauche : 13 cm de mercure.

On soustrait 100 cmc de sang par la carotide gauche, dans le dessein d'étudier l'action du produit sur un cœur anémié. Cette manœuvre ayant été faite par le dispositif de prise de pression, le sang coagule dans l'appareil et l'on est dans l'impossibilité de faire une lecture de pression. Néanmoins, on recherche l'effet sur la respiration. A 11 h. 30, par la saphène gauche, on injecte 2 cmc de D. camphre sulfonate de diéthylènediamine. On note aussitôt trois ou quatre inspirations très profondes, bruyantes, développant le thorax au maximum et contrastant avec le rythme régulier de la respiration. A 11 h. 35, on répète la même manœuvre avec la même quantité de produit et la réponse respiratoire est identique.

Chien n° 2. — 10 kg. 500.

On veut rechercher l'action du produit sur le rythme respiratoire du chien non chloralosé; on sait l'instabilité de ce rythme chez le chien. On le met donc au silence absolu. Il est maintenu sur la table de contention, en position ventrale et laissé pendant une vingtaine de minutes au cours desquelles le nombre des respirations par minute passe successivement par les nombres suivants : 105, 103, 61, 68, 80, 49, 46, 49, 31, 28.

A ce moment, on injecte dans la saphène droite 1 cmc, 6 d'une solution à 1,4 % du produit étudié. On note les respirations pendant dix minutes, on laisse reposer l'animal et l'on recommence avec 3 cmc, 1 de la même solution. L'inspiration est profonde, l'expiration prolongée.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11 h. 12. — 1 cmc, 6 =	..	22	24	24	25	26	26	27	30	35
11 h. 30. — 3 cmc, 1 =	31	33	32	30	25	21	..	30	..	..

Le lendemain, on chloralose le chien (1 gr., 05 intraveineux). Respirations : 28 à la minute. T. A. : 8 cm. de Hg. On injecte 1 cmc de produit à 14 % : pas de modification du rythme, malgré

les inspirations profondes initiales. La T. A., au moment d'une grande inspiration, tombe à 6 1/2.

A 11 h. 40, on injecte par la même voie, 2 cmc. Rien de notable en ce qui concerne le rythme; la T. A. tombe à 6.

Chien n° 3. — 9 kg. 200. Morphiné. L'animal est préparé pour l'enregistrement combiné de la respiration et de la tension artérielle. Pneumographe double. Canule carotidienne. Les injections seront poussées dans la saphène droite.

17 heures : 1re inject. : 1 cmc, 5 de solution à 1,4 % (v. graphique I).
17 h. 15 : 2e inject. : 3 cmc de solution à 1,4 % (v. graphique II).
17 h. 30 : 3e inject. : 1 cmc de solution à 14 % (v. graphique III).
18 h. 15 : 4e inject. : 2 cmc de solution à 1,4 % (v. graphique IV).

(Pour l'interprétation, voir page 26.)

Lapin n° 5. — 1 kg. 860. Morphiné (9 cmc sous-cutané de sol. à 2 % de chlorhydrate de morphine) ; vingt minutes après l'injection, les respirations sont : 15, 15, 14, 14.

On injecte 1 cmc de solution à 14 % dans la veine marginale de l'oreille gauche. L'effet sur la respiration se fait sentir dès la quinzième seconde.

1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	8'	9'	10'	20'	30'
15	12	11	11	11	11	11	11	12	11	12	10

CHAPITRE X

Observations cliniques

(*Observations prises dans le service du Dr Bréchot, Hôpital Trousseau.*)

Obs. n° 1. — Jacques Lor..., 4 ans, Marjolin, lit n° 1. Pleurésie purulente, thoracotomie le 4 décembre 1929.

Malade depuis quatre semaines, soigné chez lui; entre le 3 décembre, avec une énorme pleurésie purulente droite. Très choqué, dyspnéique. Avait de plus été largement brûlé au ventre par cataplasme. Injection quotidienne de 1 cmc de D. c. sulf. de diéth. (Voir tableau VI.) On note régulièrement une émission d'urine après chaque injection. Décédé le 7 décembre.

Obs. n° 2. — Adrienne Vol..., 12 ans, Marjolin, lit n° 8. Appendicite. Entre le 4 décembre pour douleurs abdominales et constipation. Pas de vomissements. Contracture musculaire légère à droite. Mac Burney et T. R. très douloureux. T = 37°4. P = 76. (Voir tableau VI.)

Obs. n° 3. — Jacqueline Mal..., 10 ans, Marjolin, lit n° 9. Appendicite. Entre le 11 décembre; T = 37°6; P = 96. Mac Burney.

Injection quotidienne de 3 cmc. (Voir tableau VI.) Il y a chez cette enfant un facteur émotif à éliminer; chaque fois qu'on s'approche d'elle, on est accueilli par une crise de larmes. Le 14 décembre, trente minutes après l'injection, une vérification de pouls donne pour les quinze premières secondes : 27 et les 15 suivantes : 21. Après chaque injection, l'enfant émet une urine claire, abondante, égale à la moitié des urines des vingt-quatre heures.

Obs. n° 4. — Violette Bie..., 12 ans, Marjolin, lit n° 16. Appendicite.

Enfant ayant eu ses règles pour la première fois le 21 novembre sans souffrir. Se plaint depuis le 12 décembre surtout du côté gauche. Quelques nausées, selles régulières. Entre le 13 : T = 37°8; P =

80. Légère défense de la paroi. Une injection le 14 décembre. (Voir tableau VI.) Dans cette observation, chaque accélération du pouls correspond à un mouvement de la tête ou des membres.

Obs. n° 5. — Pierrette Vet..., Marjolin, lit n° 17. Appendicite.

Début le 11 décembre par douleur violente dans la fosse iliaque droite; vomissements, constipation. Pas de crise dans les antécédents. Entre le 12 : point douloureux net à la palpation du Mac Burney, point douloureux dans le Douglas. Ventre souple sans réaction péritonéale. Acétone dans les urines. T = 37°9; P = 112. Injection le 13 décembre. (Voir tableau VI.)

Obs. n° 6. — Elise Cha..., 5 ans, Marjolin, lit n° 5. Contusion abdominale.

Renversée par une auto le 7 décembre, admise le 8. Présente une plaie de la lèvre supérieure et une plaie du cuir chevelu (région occipito-temporale droite) ; hématome un peu en arrière. Egratignures au genou gauche. Se plaint du ventre : ecchymose de la fosse iliaque gauche. Défense abdominale au palper avec douleurs diffuses. Pas de signes localisés. T = 38°; P = 130. Pas de shock. Une injection le 14 décembre. (Voir tableau VI.)

Obs. n° 7. — Renée Mau..., 7 ans, Marjolin, lit n° 4. Fracture du crâne.

Renversée par une auto le 10 décembre. Arrive à l'hôpital très shockée. T = 36° 3; P = 110. Dénivellation très nette du frontal gauche, accompagnée de tuméfaction. De plus, contracture abdominale généralisée. Devant cette contracture, on décide d'intervenir : laparatomie médiane sous-ombilicale. Pas de lésion des viscères creux mais quelques caillots dans la cavité péritonéale, d'origine épiploïque. Du sang dans le grêle. Du sang dans le liquide céphalo-rachien. 7 injections de 2 et 3 cmc. (Voir tableau VI.)

Obs. n° 8. — Georges Bri..., 10 ans, Giraldès, lit n° 16. Fracture du crâne.

Amené de la Pitié le 12 décembre. Ponction lombaire : sang dans le liquide céphalo rachidien. 2 injections. (Voir tableau VI.)

Obs. n° 9. — Carlo Sim..., 9 ans, Giraldès, lit n° 17. Fracture du crâne, méningite à pneumocoques.

Renversé par camion le 12 décembre ne présente à l'arrivée qu'un shock léger avec de légères contusions de la face et une ecchymose au niveau de l'œil gauche. Aucun renseignement. Epistaxis. Pas d'otorragie. L'enfant semble remis peu de temps après son entrée.

P = 80. Le 13 décembre l'enfant semble mieux, mais vers le soir, T = 38°2, P = 110. Agitation. Dans la nuit, céphalée, délire.

Le 14, prostration, céphalée, délire; T = 40°6; P = 130. Cheyne Stokes. Rétention d'urine; raideur de la nuque; Kernig; réflexes abolis; dilatation pupillaire. Pneumocoques dans le L. C. R. Injection de 2 cmc. (Voir tableau VI.) Meurt le soir du 14.

Obs. n° 10. — Marie-Louise Lec..., 10 ans, Marjolin, lit n° 13. Pleurésie. Début de la maladie : 30 novembre. Entre le 9 décembre à Hérold avec le diagnostic de tuberculose pleuro-péritonéale. Voussure nette à la palpation de l'hypochondre droit, paroi abdominale légèrement tendue avec défense nette de toute la paroi à cet endroit, douleur de toute la face antérieure du foie; la radio montre une image à paroi supérieure en dôme, à base horizontale. On pose alors le diagnostic d'abcès sous-phrénique. Entre à Trousseau le 16, opérée le 18 : il s'agit d'une pleurésie droite. Injections quotidiennes. Sur les 11 injections faites, on note trois fois des accélérations du pouls. (Voir tableau VI.)

Obs. n° 12. — Emile Lat..., 10 ans, Giraldès, lit n° 10. Appendicite gangréneuse avec pus. Péritonite généralisée. Opéré le 12 décembre. (Voir tableau VI.)

Obs. n° 13. — Bernard Fel..., 12 ans, Giraldès, lit n° 14. Appendicite aiguë avec péritonite généralisée. (Voir tableau VI.)

Obs. n° 14. — Simone Day..., 5 ans, Marjolin, lit n° 2. Pleurésie purulente pneumocoques (plus différents germes : pneumobacilles et coccis). Opération le 19 décembre Drain. (Voir tableau VI.)

Obs. n° 15. — Hélène Rog..., 14 ans, Marjolin, lit n° 11. Appendicite aiguë, opérée le 28 décembre. (Voir tableau VI.)

Obs. n° 16. — Louisette Kle..., 7 ans, Marjolin, lit n° 21. Syndrome abdominal non appendiculaire, probablement péritonite à pneumocoques. (L'hémoculture est positive.) (Voir tableau VI.)

Obs. n° 11 (personnelle). — Mlle K..., 27 ans. Grande urémique.

Urée dans le sang : 2 gr., 30. Asystolie à la période terminale. Œdèmes des membres inférieurs. Le 1er novembre 1928, à 5 heures du matin on trouve une malade agonisant; le pouls est incomptable, la dyspnée très marquée, le corps est couvert de sueurs froides. On tente une soustraction sanguine mais le sang coagule dans l'aiguille, puis sous le bistouri. On arrive avec peine à soustraire 25 cmc. Depuis

trente-six heures la malade n'urine plus. On injecte en pleine cuisse œdématiée 5 cmc de D. c. sulf. diéthl. En très peu de temps, la malade accuse une sensation de mieux être. Au bout de deux à trois minutes, elle respire plus facilement. Cinq minutes après l'injection, le pouls, mieux frappé, remonte à 100 et *la malade urine* une cinquantaine de cmc d'une urine épaisse, visqueuse. A 8 heures, la malade entre en agonie et meurt dans la matinée.

Observations prises dans le service du Dr PAGNIEZ, Hôpital Saint-Antoine

Obs n° 17. — Victor Bla..., 25 ans, mineur. Louis, lit n° 2. Pneumonie droite probablement caséeuse. Au neuvième jour de la maladie : délire, agitation, râles crépitants. T = 39°9. On injecte 5 cmc par voie intra-musculaire.

	Avant	5'	10'	15'	30'
P =	120	116	108	116	112
R =	38	35	35	38	40
TA =	9 - 6½	9½ - 6½	9 - 6½	9½ - 6½	9½ - 6½

Les expirations entre cinq et dix minutes sont plus longues.

Obs. n° 18. — Raymond Rob..., 16 ans. Louis, lit n° 1. Pneumonie droite; au quatrième jour : râles crépitants disséminés, souffle râpeux. T = 40°6. On injecte 5 cmc intra-musculaire.

	Avant	5'	10'	15'	30'
P =	96	96	92	96	92
R =	25	23	22	19	24
TA =	12 - 5	11 - 6	12 - 5	12 - 6	11½ - 6

Vers la dixième minute, le malade s'écrie soudain : « Ah! comme je respire plus facilement! »

Obs. n° 19. — Louis Cha..., 27 ans; Louis, n° 2. Asthénie. Entré dans le service le 28 février pour pneumonie. Traité par Diénol, huile camphrée et sérum antipneumococcique.

Le 17 mars, T = 37°1, asthénie marquée. A droite, vers la base le long de la colonne vertébrale, souffle inspiratoire et expiratoire un peu rude. Ebauche d'égophonie.

Le 18 mars, T = 38°. Gorge rouge. On injecte 5 cmc intra-musculaire.

	Avant	5'	10'	15'	30'
P =	66	68	68	64	72
R =	31	23	14	12	19
TA =	12 - 7	11½ - 6½	11 - 6½	11½ - 7	12 - 7

Le 19 mars, T = 38°2. Nouvelle injection de 5cmc intra-musculaire;

	Avant	5'	10'	15'	30'
P =	64	64	64	64	68
R =	29	15	26	28	25
TA =	12 - 7	12-6½	12-7	11½-6½	11-6

Le 20 mars, érythème sérique, polyarthralgie; on décide d'interrompre les injections.

Obs. n° 20. — André Bar..., 19 ans. Louis, n° 35. Pneumonie du sommet gauche, caractérisée par souffle rude, râles crépitants, expectoration rouillée rare. T = 38°8. La radio montre un lobe supérieur complètement opaque. Le 19 mars, dès son entrée, on injecte 5 cmc et l'on continuera chaque jour pendant cinq jours.

19 mars :	T =	38°8.	5'	10'	15'	30'
	TA =	10½ - 7	10½ - 6½	10 - 6	10½ - 6½	10½ - 7
	P =	96	92	88	84	96
	R =	31	16	13	16	16
20 mars :	T =	38°7.				
	TA =	10 - 6	9½ - 6½	9½ - 6	10 - 6½	10 - 6½
	P =	92	88	88	84	96
	R =	32	28	19	16	20
21 mars :	T =	38°3.				
	TA =	9½ - 6	9½ - 6½	9½ - 6½	10 - 6	9½ - 6
	P =	92	84	84	84	84
	R =	30	21	20	21	25

On note depuis la veille une grosse expectoration.

22 mars :	T =	37°7.				
	TA =	9½ - 6½	9 - 6	9½ - 6	9 - 6	9 - 6
	P =	80	72	76	76	76
	R =	28	22	23	23	21

23 mars : T = 37°0. Dernière injection.

Il y a lieu de souligner ici l'évolution particulièrement rapide de cet épisode pneumonique.

Obs. n° 21. — Mme Cle..., 27 ans, Marjolin, n° 9. Endocardite à streptocoques post abortum remontant à juin 1929; traitée dans le service depuis novembre 1929. (Radiostélium, trypaflavine, sérum antiscarlatineux et immuno-transfusion). Actuellement, souffle diastolique de la pointe, bruit de galop, danse des jugulaires. Aurait eu deux jours auparavant une petite embolie splénique. Température oscillante. Le 21 mars = 38°1.

		Avant	5'	10'	15'	30'
21 mars :	TA =	13½ - 5	12½ - 4½	12½ - 4½	12½ - 4½	12½ - 4
	P =	128	116	112	112	116
	R =	28	25	29	25	25
22 mars :	TA =	13½-5	12½-4½	12½-4½	12½-4½	12½-4½
	P =	124	112	112	108	116
	R =	32	32	33	29	31

Obs. n° 22. — M. C..., 42 ans. Alcoolisme chronique, accident subaigu. Délire onirique, agitation, sudation abondante, faciès rouge, congestionné, tremblement. Les pupilles réagissent. Réflexes tendineux normaux; hyperalgie musculaire. Pouls : 124; après R. O. C. = 120. Foie normal; rate non percutable.

A 13 heures, injection intra-veineuse de 2 cmc de D-C.S.D.

	Pouls	*Respirations*	*T. A. (Pachon)*	*Oscillations*
Avant	124	28	16 - 7	3°
après 30"	120	28	16 - 7	3°
1'	100	20	.....	4°
2'	..	..	16½ - 7	3°½
3'	..	..	....	3°½
4'	..	..	....	3°½
5'	94	18	16 - 7	3°
10'	80	18	....	..
15'	..	..	agitation	
20'	84	24	....	
30'	100	24	agitation	
1 h.	108	28	....	

La sudation diminue deux minutes après l'injection.

CHAPITRE XI

Indications et Posologie

Les indications thérapeutiques du D. camphre sulfonate de diéthylènediamine sont identiques à celles du camphre administré en solution huileuse ou éthéro-huileuse. Nous en conseillons particulièrement l'emploi comme *toni-cardiaque d'urgence*. Ses propriétés modificatrices du rythme respiratoire le recommandent dans les cas de *dyspnée*. C'est dans la *pneumonie franche* qu'il nous paraît particulièrement indiqué; notre obs. 20 confirmerait l'hypothèse émise par LEO de Bonn que le camphre aurait une action spécifique sur le pneumocoque.

Nous croyons devoir abandonner les contre-indications jusqu'à présent fondées sur les expériences de Happich, que nos propres expériences contredisent, et qui avaient amené les cliniciens à rejeter la médication camphrée dans les cas d'inanition prolongée, de cachexie, d'intoxication par CO.

Chez les *enfants*, nous conseillons des doses de 1 à 3 cmc, suivant l'âge. On peut aller jusqu'à 5 cmc chez les grands enfants. Ces doses pourraient être répétées trois ou quatre fois par vingt-quatre heures dans les cas aigus.

Chez les *adultes*, la voie intra-musculaire semble la voie de choix. La dose de 5 cmc est la plus courante. Elle pourrait être répétée plusieurs fois dans les vingt-quatre heures, en espaçant chaque injection de trois heures au moins.

Dans les cas où l'on emprunte la *voie intra-veineuse*, la dose optima à injecter chez l'adulte est de 2 cmc. On devrait ne renouveler une telle injection qu'au bout d'un certain temps (une heure environ), certains phénomènes nerveux pouvant être à craindre.

CONCLUSIONS

1° L'action physiologique du D. camphre sulfonate de diéthylènediamine est *parallèle* à l'action du camphre lui-même :

A. — *Toxicité* : sa toxicité sur l'animal est légèrement inférieure.

B. — *Action sur le système neuro-musculaire :* Le muscle ne répond plus à l'excitation par le nerf; il répond à l'excitation directe, mais sa chronaxie est considérablement accrue. La « disjonction chronaxique » disparaît avec une solution à 0,7 % de produit.

C. — *Action sur la température :* A doses toxiques, il détermine de l'hypothermie (s'il y a mort), de l'hyperthermie (s'il y a survie). A doses thérapeutiques, il ne modifie pas la température.

D. — *Action sur la respiration :* il diminue rapidement le rythme respiratoire, allonge la période pré-inspiratoire et augmente l'amplitude de la respiration. Ce phénomène s'accompagne parfois chez l'homme d'un sentiment d'euphorie.

E. — *Action sur la circulation :*

a) *Cœur.* — Il ralentit rapidement et régularise le rythme cardiaque. Le maximum du ralentissement se fait sentir entre la deuxième et la cinquième minutes qui suivent l'injection.

b) *Tension artérielle.* — Il diminue légèrement la tension artérielle.

2° Le D. camphre sulfonate de diéthylènediamine a, sur les solutions huileuses du camphre, les avantages suivants :

A. — Il est plus facilement injectable parce que, en solution aqueuse.

B. — Son action est plus rapide.

C. — Il peut s'injecter sans danger dans les veines.

D. — Son injection est indolore et ne détermine ni abcès aseptique, ni nodosité.

E. — La présence du groupement diéthylènediamine (pipérazine) favorise son élimination et semble avoir, dans certains cas, une action sur la diurèse.

3° Le produit étudié comporte toutes les indications cliniques de l'huile camphrée du Codex, s'administre aux mêmes doses et se recommande surtout comme médicament d'urgence dans les cas où il faut agir vite: Collapsus cardiaque, syncope, œdème aigu du poumon, shock opératoire.

Son action semble particulièrement efficace dans le traitement de la pneumonie.

Vu, le Président de Thèse,
DESGREZ.

Vu, le Doyen de la Faculté,
Pour le Doyen, l'Assesseur :
BALTHAZAR.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
J. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE (1)

A. ABRAMIANTZ, *Injections intra-musculaires d'éthéro-camphre dans la coqueluche;* in Vrach. Gaz. 31 : 376-377, 15 mars 1927.

R. AGNOLI, *Action stimulante sur le cœur du camphre combiné à la strychnine;* in Gazz. di Osp. 49 : 100-104, 29 janvier 1928.

AMAKAWA, *Zur Pharmakologie der Kampfergruppe;* in Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. 1924, CI, p. 100.

A. ARNSTEIN ET L. WICHNOWITZER, *Action hémostatique de l'huile camphrée;* in Med. Klin. 22 : 1884-1885.

C. BACHEN, *Nouvelles préparations camphrées et leur emploi;* in Med. Welt. I : 232-234, 19 mars 1927.

H. BARBIER, *Présence d'acide glycuronique chez l'enfant après injection d'huile camphrée;* in Bull. Soc. Pédiâtrie. Paris, 1929, XXVII : 108.

F. BASCOMPTE, *Emploi du camphre naturel et du synthétique;* in Rev. Espan. de Med. y Cir. 10 : 20-25, janvier 1927.

A. BERAUD, *Eclampsie ayant suivi des injections d'huile camphrée chez un enfant de quinze mois;* in Bull. Soc. Pédiat. Paris, XXVI, 532-538.

BERNHARD, *Traitement de symptômes arthritiques, névralgiques et rhumatismaux par l'action combinée d'iodine, de camphre et de chloroforme;* in Fortschr. d. Therap. 4 : 693.

BIELOFF, *Influence d'injections sous-cutanées massives de fortes doses d'huile camphrée sur les échanges gazeux. Expériences sur lapins;* in Russ. Vrach. St Pétersbourg, 1914, XIII, 304; 373; 482; 512; 646; 793; 853.

BINET et FABRE, *Le sort du camphre et de l'huile après injection expérimentale d'huile camphrée;* in Comm. Acad. Sciences, Paris 1925, CLXXXI, 441.

R. BODO, *Effet des tonicardiaques et d'autres médicaments sur le tonus cardiaque et sur la circulation coronarienne;* in Journ. Physiol. 64 : 365-387, février 1928.

(1) Nous n'avons indiqué que les travaux publiés depuis vingt-cinq ans.

BORDIER et ROY, *Etat colloïdal du camphre dans l'eau en présence de l'huile camphrée;* in C. R. Académie des Sciences, 1917, CLXIV, 648-650.

J. BOUGAULT, *Analyse et préparations officinales du camphre synthétique;* in Bull. Acad. Médec. de Paris, XCIX, 437-439, 17 avril 1928.

BOUISSET, *Action pharmacodynamique du camphre sur le cœur et sur le muscle;* in C. R. Soc. Biol. Paris, 1925, XCIII, 1474.

BOUISSET, *Recherches sur l'action pharmacodynamique du camphre du Japon;* in Journ. Physiol. et Path. Génér. Paris, 1926, XXIV, 254-261.

G. BRECCIA, *Traitement de la Tuberculose pulmonaire par l'emploi combiné d'extraits organiques, de lipoïdes, de calcium et de camphre dans l'éther;* in Policlinico, sez. prat. 35 : 2438-2454. 10 décembre 1928.

BURKER, *A case of poisoning by camphorated oil;* in Brit. Med. Journal London 1910, I, 921.

VON BUDBERG, *Uber die Verwendung des Kampfers in der Gynakologie;* in Zentr. Bl. f. Gyn. 1911, XXXV, 1313.

CARNOT et Mme CAIRIS, *Toxicité comparative du camphre suivant ses différents solvants;* in C. R. Soc. Biol. Paris, 1914, LXXVII, 200-203.

CHEINISSE, *Le camphre dans le traitement des affections de l'appareil respiratoire;* in Semaine Médicale 1914, 217-219.

CHEINISSE, *Les injections intra-veineuses d'huile camphrée sont-elles offensives?* in Presse Méd. Paris 1922, XXX, 558.

A. CHIODO, *Expériences sur l'antagonisme du chloral et du camphre;* in Boll. d. Soc. ital. di Biol. sper. III : 284-286, mars 1928.

T. L. CLARK, *Fatal case of camphor poisoning;* in Brit. M. J. London, 1924, I, 467.

F. A. CLARKSON, *Camphor as a heart stimulant;* in Canada Lancet, Toronto 1915, XLVIII, 458.

CURTI, *Sobre la ineficacia y los perjuicios del uso del aceite alcanforado;* in Semana Med. Buenos-Aires, 1925, XXXII, 1362-1364.

S. DAMAGGIO, *Emploi intra-veineux de l'huile camphrée dans quatre cas;* in Riv. d'ostet. e ginec. prat. 9 : 149-152; avril 1927.

DESESQUELLE, *Le camphre;* in Bull. Med; 1923 XXXVII 1135, 1162, 1187, 1373, 1417; 1924, XXXVIII, 132, 377.

DOVEY, *The examination of Chinese camphor;* in Analyst, London 1920, XLV, 220.

DUBOSC et TRABUT, *Le camphre et sa synthèse;* in Culture Industr. Paris, 1922, Maloine in-8° 64 pages.

S. ELOWSON, *Insuccès avec la solution camphrée Hoechst dans les traitement de la pneumonie;* in Svenska lak-tidning, 25 : 171, 3 février 1928.

O. EHRISMANN et W.-E. ENGELHARDT, *Action des camphres droit, gauche, racémique et des isomères sur un vaisseau sanguin excisé et sur les coronaires d'un cœur de chat excisé;* in Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 131 : 200-211.

F. FABRIS, *Emploi de l'huile camphrée dans la thérapeutique chirurgicale de l'infection puerpérale;* in Bull. des Sc. Méd. juillet-août 1927, V : 238-254.

K. FAHRENKAMP, *Emploi combiné du camphre et de la digitale;* in Med. Kor. Bl. f. Wurttenberg, 97 : 563-565, 12 nov. 1927.

FILGUEIRAS, *Algumas consideraçoês sobre o emprego hypodermico da camphora na infancia sob a forma de oleo camphorado;* in Arch. Braz. de Med. Rio de Janeiro 1917, VII, 796-799.

B. FISCHER, *Uber intravenôsen Injektionen von Kampferôl;* in Berlin Klin. Wchschr. 1921, LVIII, 869-872.

FRANÇOIS ET LUCE, *Essai de préparations officinales du camphre;* in J. de Pharm. et Chim. Paris, 1922, XXV, 500; XXVI, 11.

FROLICH ET POLLAK, *Kampferstudien.*
I Die Herwirkung des Kampfers; in Arch. f. exper. Path. et Pharm. 1920, LXXXVI, 104-126.
II Kampferwirkung in Kombination mit Gefâssmitteln (Coffein-Papaverin Ibid. 127-137.

GALLI, *L'elogio della canfora;* in Gazz. d. Osp. Milano, 1925, XLVI, 6-9.

G. B. GAZZOLI, *Emploi intra-utérin de l'huile camphrée dans quatre cas;* in Policlinico (sez. prat.) 34 : 1.356-1.358. Sept. 1927.

GOMES DA COSTA, *Camphre naturel et camphre synthétique;* in C. R. Soc. Biol. Paris 1926, XCV, 332-335; 1273-1277.
Action des composés du camphre sur les Helminthes; in C. R. Soc. Biol. XCVI, 883-885.
Action de plusieurs substances du groupe du camphre sur l'Ascaris lumbricoïdes du chien; in C. R. Soc. Biol. Paris XVVIII, 1604-1606.

A. D. GORMAN, *Subcutaneous injections of camphor* (as hypnotic et sedative) in Brit. M. J. London, 1920, I, 828.

GRELOT, *Le camphre brut dans les préparations officinales; caractérisation; dosage;* bull. des Sc. Pharm., Paris, 1924, XXXI, 369-375.

E. W. GROVE, *On the toxicity of D-, L- et I-Camphor;* in J. Pharm. et Exper. Therap. Baltimore, 1909-1910, XXIX, 546-553.

GUGGENHEIMER, *Neuere klinische Erfahrungen mit Kampfer und Kampferersatz-praparaten;* in Deutsche Med. Wchschrft Leipzig 1926, LIII, 837-839.

GURBER, *Uber die moderne Therapie des Kampfers;* in Münch. med. Wchschrf. 1925, LXXII, 1844.

C. HAPPICH, *Schâdliche Wirkungen des Kampfers;* in Münch. med. Wchschr. 1912, LIX, 641.

HEARD ET BROOKS, *A clinical and experimental investigation of the therapeutic value of camphor;* in Am. J. M. Soc. Philadelphia et New-York, 1913, CXLV, 238-253.

R. HOPMAN, *Neuere Anwendungen der Kampfertherapie;* in Therap. d. Gegenw, 68 : 293-297, juillet 1927.

H. VON HOESLIN, *Valeur clinique des stimulants du cœur et de la circulation, notamment des préparations camphrées;* in Klin. Wchschr. 7 : 1964-1968, 7 octobre 28.

HOSEMANN, *Intravenôse Kampferinfusion;* in D. med. Wchschr. Leipzig, 1916, XLII, 1348-1350.
Zur intravenôsen Kampferinfusion; in Zentralbl. f. Chir. Leipzig, 1926, LIII, 394.

HUPER, *Uber die intravenôsen Kampferôlinjektion auf Grund pathologischanatomischer Untersuchungen;* in Med. Klin. Berlin, XVIII, 373-376.

HURD, *Camphor Poisoning;* in Med. Council, Philadelphia, 1914, XIX, 107.

J. ISAAK, *Untersuchungen zur Wirkung gesâttigter wôssriger Kampferlôsung;* in Arch. f. d. ges. Physiol., Bonn, 1913, CLIII, 491-512.

J. ISCHIKAWA, *Antiseptic effect and effect on isolated frog's heart, of substances related to camphor;* in Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 126 : 41-47.

JOACHIMOGLU, *Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen des d-, l- und i-Kampfers,* IV Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Leipzig 1921, LXXXVIII, 364-370.
V Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Leipzig 1923, XCVIII, 1-11.

K. JUNKMANN, *Münd liche Anwendung;* in Arztl. Rundsch, 37 : 335-338.

A. KAMMERER, *Hoechst künstlichen Kampfers;* in Klin. Wchschr, 6 : 2455.

P. LEMAIRE, *Posologie et Toxicité du Camphre;* in Gazette Hebd. d. Sc. Med. de Bordeaux, 1911, XXXII, 279, 291.

H. LEO, *Neue Gesichtpunkte für die therapeutische Anwendung des Kampfers;* in Münch. Med. Woch. 1913, LX, 2397-2399.
Uber die Wirkung gesâttigter wâssriger Kampferlôsung; in Deutsche med. Wch. Leipzig, 1913, XXXIX, 591-594.
Uber die Wirkung intravenôsen Kampferôlinjektion; in Deut. med. Wch. Leipzig u. Berlin 1922, XLVIII, 155.

LEO ET RIMBACH, *Uber die Wasserlôslichkeit des Kampfers;* in Bio-Chem. Ztschr. Berlin, 1919, XCV, 306-312.

LEONE, *Azione farmacodinamica della canfora sul grande circolo e sul cuore isolato;* Arch di Farmac, sper. Roma, 1916, 370-392.

LESCHKE, *O emprego de une preparado de camphora soluvel em agua,* in Sciencia dem. Rio de Janeiro, 1925, III, 318.

LEURET, *Injection intraveineuse d'huile camphrée, mort;* in Paris Chir. 1919, XI, 232.

ERICH LIEBMAN, *Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Kamphers auf den klein Kreislauf,* Leipzig 1912, F. C. Vogel, 26 p. 8°.
— id. — *in Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Leipzig 1912, LXVIII, 59-82.

LIPPENS, *De l'action du camphre, de l'oxy-camphre et du bornéol sur le cœur isolé de Tortue, particulièrement après empoisonnement du muscle cardiaque par l'hydrate de chloral;* in Ann. de la Soc. Roy. des Sc. Méd. et Nat. de Bruxelles, XVI, 273-345.
De l'action du camphre et de ses dérivés sur le cœur de Tortue normal ou empoisonné par l'hydrate de chloral; in Arch. Intern. de Pharmacodynamie, Bruxelles et Paris, 1911, XXI, 119-161.

W. LUDWIG, *in Jahresk. f. ârtzl. Fortbild,* VIII, 19 : 10-15; août 1928.

W. D. LYON, *Poisoning from camphor;* in Phys. et Surg Ann Arbor et Detroit, 1912, XXXIV, 134-136.

MILLER, *The Toxicity of camphor (camphorated oil);* in J. Am. M. Ass. Chicago 1914, LXIII, 579.

MING, *Uber die Wirksamkeit des Oleumkamphoratum;* in Schweiz. med. Wchs. Bâle, 1925, LV, 233.

G. MORAWITZ, *Camphaquin, Kampfer in wâssriger Infusion;* in Wien. klin. Wchschr. 41 : 65-66, 1er janv. 28.

MOUZON, *Les Dérivés et les succédanés hydro-solubles du Camphre;* in Presse Méd. 1928, N° 43, p. 676.

MULLER, *In Münch. med. Woche,* 7 août 1925, p. 136.

MUNOZ DEL OLMO, *Estudio esperimental acerca de la accion del alcanfor sobre el corazon;* in Rev. de med. y cirug. pract. Madrid, 1913, CI, 449-457.

J. G. MUNROE, *Note on a case o camphor poisoning;* in West Canada M. J. Winnipeg, 1911, V, 377.

F. L. VON MURALT ET P. WEILLER, *Camphor in Therapie der Tuberculosis;* in Ztschr. f. Tub. 46 : 341-346.

MURDIE, *A case of camphor poisoning;* in Med. Press, London, 1919, n. s. CVII, 69.

OIDTMANN, *Gangrene of the Hand after injection of camphor ether into the forearm;* in Nederl. Tijdschr. v. Geneesk, Amsterdam, 1917, I, 2171.

OUDARD, *Syncope consécutive à une anesthésie rachidienne traitée par injection intraveineuse d'huile camphrée;* in Bull. et Mém. Soc. Nat. de hir. LV : 308-311, 2 mars 1929.

E. PACHNER, *Camphaquin : wâssriger Japanischer Kampferlôsung;* in Wien. med. Wchschr. 77 : 1709.

M. PASSERINI ET P. M. NICCOLINI, *Sali alcalini della 6-Cian-Canfan-6-Nitroso-Idrosilamina;* in Arch. di Fisiol. 25 : 361-372.

E. PERROT, *La disette du camphre et le camphre synthétique;* in Bull. Sc. Pharm. 1919, XXVI, 438-440.

N. W. PHILPOTT. *Intramuscular injections of camphor in treatment of engorgement of breasts;* in Canadian M. J. 20 : 494-495.

E. DI POGGIO, *Administration per os en solution aqueuse;* in Med. nuova 18 : 83-86.

F. ROSENFELD, *Physiologische Wirkung;* in Med. Kor. Bl. f. Württemberg, 99 : 123.

W. RUBSAMEN, *Tôdliche Kampfervergiftung nach Anwendung von offizinellem Kampferôl zur postoperativen Peritonitisprophylaxae;* in Zentralbl. f. Gynâk. Leipzig 1912, XXXVI, 1009-1015.

R. SANDERS, *Effect on frog's heart;* in Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 125 : 358.

SCHILLING, *Zur Indikation der intravenôsen Kampferôlinjektion;* in Deut. med. Woch. Leipzig 1923, XLIX, 1394.

C. SCHLESINGER, *Favorable effet du Camphochol (préparation camphrée) dans les troubles cardiaques;* in Prakt. Arzt. 13 : 462.

R. SCHMIDT, *Uber intravenôsen Injektionen von Kampferôl:* in Berlin. klin. Woch. 1921, LVIII, 1223.

SCHULE, *Zur intravenôsen Einführung des Kampfers;* in Münch. med. Woch. 1914, LXI, 26.

SEN, *A case of camphor poisoning;* in Indian M. Gaz, Calcutta, 1917, LII, 336.

STEINMETZ, *In welchen Fâllen soll man Kampfer innerlich geben;* in Prakt. Arzt, Leipzig, 1923, n. F. VIII, 192-194.

STROSS, *Psychophysische Versuche mit Kampfer;* in Arch. f. exp. Path. u. Ph. 1924, CIV, 323-351.

STROSS ET WIECHOWSKI, *Uber die pharmakologische Wirkung des Kampfers;* in Deut. med. Wchschr. Leipzig et Berlin 1921, XLVII, 1480.

C. J. TILDEN, *Camphor in oil, abstracts of notices of judgment issued by Food, Drug et Insecticide Administration of U. S. Department of Agriculture;* in J. A. M. A. 92 : 334.

E. TRABUCCHI, *Epilepsie provoquée par l'application de camphre sur le cortex;* in Arch. di Fisiol. 26 : 222-225.

F. UMBER, in Münch. med. Woche, 11 janvier 1924, p. 36.

VITELLO, *Contraindicazioni della canfora, nota clinico-terapeutica;* in Gazz, d. Osp. Milano, 1924, XLV, 727-732.

H. VOGT, *Uber Kampferabszesse;* in Monatschr. f. Kindesh. Leipzig et Wien, 1915, XIII, 381-383.

WALLACE ET PLUMMER, *Determination of camphor in camphorated oils;* in Am. J. Pharm. Philadelphia, 1921; XCIII, 600-604.

WEINTRAUD, *Uber intravenôsen Kampferanwendung;* in Deut. med. Wch. Leipzig 1913, XXXIX, 1352.

C. P. WILSON, T. R. HARRISON ET C. PILCHER, *Effects of camphor and strychnin on cardiac output of intact unnarcotized dogs;* in Arch. Int. Med. 40 : 605-617.

IMPRIMERIE "JE SERS"
ISSY-LES-MOULINEAUX
(SEINE)